This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning documents *will not* correct images, please do not report the images to the Image Problem Mailbox.

(19)日本国特許庁（ＪＰ）　(12)公表特許公報（Ａ）　(11)特許出願公表番号

特表平11－505451

(43)公表日　平成11年(1999)５月21日

(51)Int.Cl.[6]	識別記号	ＦＩ
Ａ６１Ｂ　5/14	３１０	Ａ６１Ｂ　5/14　３１０
Ｇ０１Ｎ　21/35		Ｇ０１Ｎ　21/35　Ｚ

審査請求　未請求　予備審査請求　有　（全 67 頁）

(21)出願番号　特願平8－533594
(86)(22)出願日　平成８年(1996)６月４日
(85)翻訳文提出日　平成９年(1997)12月８日
(86)国際出願番号　ＰＣＴ／ＵＳ９６／０８５０６
(87)国際公開番号　ＷＯ９６／４１１５１
(87)国際公開日　平成８年(1996)12月19日
(31)優先権主張番号　０８／４７９，１６４
(32)優先日　1995年６月７日
(33)優先権主張国　米国（ＵＳ）
(81)指定国　ＥＰ(ＡＴ，ＢＥ，ＣＨ，ＤＥ，ＤＫ，ＥＳ，ＦＩ，ＦＲ，ＧＢ，ＧＲ，ＩＥ，ＩＴ，ＬＵ，ＭＣ，ＮＬ，ＰＴ，ＳＥ)，ＡＵ，ＣＡ，ＣＮ，ＪＰ，ＲＵ

(71)出願人　マシモ　コーポレイション
アメリカ合衆国　92691　カリフォルニア州　ミッション　ビエッホ　マデラ　23361　スイート　100
(72)発明者　レッパー、ジェイムズ　エム．ジュニア
アメリカ合衆国　92679－1148　カリフォルニア州　トラブコ　キャニオン　プエブロ　ドライブ　28356
(72)発明者　ディアブ、モハメッド　ケール
アメリカ合衆国　92691　カリフォルニア州　ミッション　ビエッホ　ダイアモンド　26945
(74)代理人　弁理士　中島　淳　（外２名）

(54)【発明の名称】　血糖監視システム

(57)【要約】
血糖監視システム（１００）は、広帯域の光源（１１０）と、肉媒体を透過する放射光を変調する特別に構成された光学フィルタ（１２０）を備える。肉媒体（１３０）を通過する放射光（１２５）は、光検出器（１４０）によって検出され、検出された光の強度を示す電気信号を生成する。デジタル信号処理が、電気信号に対して実行され、血糖濃度以外に、フィルタと肉媒体の光学的特性による電気信号の光学的特性を抽出する。本監視システムは、ユニークな“二重対数”変換を用いて、肉媒体を通る光の不確定な経路長の変化による誤差を最小にする。本監視システム（１００）は、特別な信号処理をさらに備え、ぶどう糖が水に溶解しているときに起こる前もって特定できない溶解の効果による不正確さを回避する。

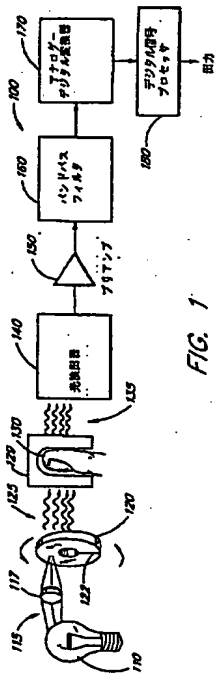


FIG. 1

【特許請求の範囲】

1．患者の血流内の血糖濃度を無侵襲的に監視するシステムであって、前記システムは、

複数の波長の光を放射する光源と、

前記患者の肉媒体を受け入れる受容器と、

前記光源から出力され前記肉媒体によって減衰される光を入力するために配置された光検出器と、

前記光検出器は少なくとも前記複数の波長の光に応答して前記光の強度を示す出力信号を生成し、

前記検出器に接続されて、前記出力信号を入力する信号プロセッサとを備え、

前記信号プロセッサは、前記出力信号に応答して、前記肉媒体の光学的特性により前記出力信号の一部を分離し、１組の周波数応答値を供給し、前記信号プロセッサは、前記１組の周波数応答値を線形化する線形化モジュールを備え、前記線形化されたデータを分析し、前記患者の血流中のぶどう糖濃度を決定するシステム。

2．請求項１のシステムであって、前記光源は、複数のエミッタを備え、各エミッタは前記複数の波長のうちの選択された１つの光を放射するシステム。

3．請求項１のシステムであって、前記光源は、広帯域の光源を備え、前記システムは、前記複数の波長のうちの幾つかを選択的に通過させる光学フィルタをさらに備えるシステム。

4．請求項３のシステムであって、前記検出器は、前記複数の波長のうちの幾つかに応答して前記複数の波長のうちの幾つかの強度の合計を示す出力信号を提供し出力する単一の検出器を備えるシステム。

5．請求項１のシステムであって、前記検出器は複数の検出器を備え、各検出器は、前記複数の波長のうちの少なくとも１つに応答して前記少なくとも１つの波長の強度を示す出力信号を生成するシステム。

6．請求項１のシステムであって、前記線形化モジュールは二重の対数演算を含むシステム。

7．血液を含む肉媒体での減衰の分光学的測定によって患者の血流内の血糖濃度

を無侵襲的に監視するシステムであって、前記システムは、

複数の波長の光を放射する光源と、

前記複数の波長のうちの幾つかを選択的に通過させる光学フィルタと、

前記フィルタによってフィルタリングされ、前記肉媒体で減衰した前記光源からの光を入力するために配置された光検出器と、

前記光検出器は少なくとも前記複数の波長のうちの幾つかの光に応答して、前記フィルタによってフィルタリングされ前記肉媒体によって減衰された前記光の強度を示す出力信号を生成し、

前記検出器に接続されて、前記出力信号を入力する信号プロセッサとを備え、

前記信号プロセッサは前記出力信号に応答して、前記肉媒体の光学的特性により前記出力信号の一部を分離し、前記一部を分析し、前記患者の血流中のぶどう糖濃度を決定するシステム。

８．血液を含む肉媒体内の血糖を分析する無侵襲的血液監視システムであって、

光源と、

前記光源からの光に応答して、出力信号を生成する光検出器と、

前記肉媒体に物理的に摂動を供給して前記肉媒体から体液を絞り出すように構成された圧搾デバイスと、

体液が前記肉媒体から絞り出されるとき前記検出器からの前記出力信号に応答し、体液が前記肉媒体から絞り出されないとき前記検出器からの前記出力信号に応答し、前記血流中のぶどう糖濃度に関連する情報を分離する信号プロセッサとを備える。

９．血糖濃度を無侵襲的に決定する方法であって、

主要な血液成分の光学的特性を示す１組の値を生成する工程と、

複数の波長の光を血液を含む肉媒体に照射する工程と、

前記肉媒体による前記光の減衰後の前記光を検出する工程と、

前記検出された光から信号を生成する工程と、

前記信号は前記肉媒体の光学的特性を示し、

前記検出された光と前記主要な血液成分の光学的特性を示す前記１組の値に応答して、前記血液中の水の中のぶどう糖の濃度を示す前記信号の成分を分離する工

程と、

前記血液中のぶどう糖濃度を示す値を生成する工程とを備える方法。

１０．請求項９の方法であって、前記主要な血液成分は、水、ヘモグロビン、オキシヘモグロビン、水に溶けたぶどう糖を備える。

１１．血液成分の濃度を無侵襲的に決定する方法であって、

光を血液を含む媒体に照射する工程と、

ここで、前記血液は前記血液成分の濃度をもち、前記光は前記媒体を通る経路を進み、

光を検出して前記媒体の光学的特性を示す電気信号を生成する工程と、

前記電気信号を線形化して前記血液成分の濃度の表示を提供する工程を備える方法。

１２．請求項１１の方法であって、前記濃度の前記表示は、前記媒体を通る経路長に関して大きく変化しない方法。

１３．請求項１１で定義された方法であって、前記血液成分は血糖を含む方法。

１４．請求項１１で定義された方法であって、前記線形化する工程は、

前記電気信号に応答して、前記媒体の光学的特性を示す第１の組の値を生成する工程と、

前記第１の組の値の対数をとり、第２の組の値を生成する工程と、

前記第２の組の値の対数をとり、前記血液成分の濃度を示す線形化された組の値を得る工程とを備える方法。

１５．請求項１４の方法であって、前記血液成分の濃度は、前記媒体を通る経路長に関して大きく変化しない方法。

１６．請求項１１で定義された方法であって、前記線形化する工程は、多項方程式を使って前記第１の組の値を変換し、変換された第１の組の値を提供する工程とを備える方法。

１７．血液を含む肉媒体上に入射される光信号から血液成分の濃度を分析する方法であって、前記方法は、

前記肉媒体で減衰後の光信号を検出して、前記肉媒体の光学的特性を示す信号を生成する工程と、

電気的ノイズによる信号量の成分を線形に削除する工程と、
前記肉媒体の非血液要素による信号成分を除去する工程と、
前記信号を線形化して、前記血液成分の濃度を示す１組の線形の関係がある値を生成する工程と、
前記血液成分の濃度に線形の関係がある値を解く工程とを備える方法。

１８．請求項１１で定義された方法であって、
既知のスペクトル特性をもつフィルタで、前記検出する工程以前の前記光信号をフィルタリングする工程と、
前記血液成分の濃度を解く工程以前に前記フィルタによる電気信号の成分をデコンボルビングする工程をさらに備える方法。

１９．請求項１８で定義された方法であって、前記デコンボルビングする工程は、
前記フィルタのスペクトル特性を示す１組の値を生成し、フィルタ特性行列を獲得する工程と、
前記フィルタ特性行列の逆変換を求める工程と、
前記肉媒体の光学的特性を示す行列と前記フィルタ特性行列の逆変換の積をとる工程をさらに備える方法。

２０．請求項１７で定義された方法であって、前記解く工程は、
前記血液成分を含む血液の成分のスペクトル特性を示す値を含むスペクトル・ライブラリを生成する工程と、
前記血液の成分のスペクトル特性を示す前記値に基づく係数を備える１組の線形方程式を生成する工程と、
前記線形方程式を解いて、前記血液成分の濃度を示す値を獲得する工程とをさらに備える方法。

２１．請求項２０で定義された方法であって、前記血液成分はぶどう糖を備える方法。

２２．請求項２０に定義された方法であって、前記スペクトル・ライブラリを生成する工程は、水に溶解したぶどう糖や血液の既知の濃度の前記スペクトル特性を観察して、ぶどう糖のスペクトル特性を決定する工程を備える方法。

２３．血糖値測定で使われる回転する光学フィルタを製造する方法であって、前記製造する工程は、

上面と底面をもつ光学的基板を作成する工程と、

前記基板の前記上面で第１の方向に厚さが変化する層をもち、前記基板の前記上面で前記第１の方向に垂直な第２の方向に厚さが実質的に一定である前記層をもつように、前記上面に光学的コーティングの前記層を堆積する工程とを備える方法。

【発明の詳細な説明】

血糖監視システム

発明の背景

発明の分野

本発明は、血糖とその他の血液の成分の濃度を監視する無侵襲システムに関する。

関連技術の説明

従来、血液の特性を監視するため多くのシステムが開発された。例えば、血液の酸化やぶどう糖濃度やその他のものの血液特性を調べることができるデバイスが開発された。しかしながら、無侵襲血液監視システムを用いて血糖濃度を正確に調べようとするときに深刻な問題に遭遇した。

血糖濃度を正確に決定することの難しさは幾つかの原因に帰着する。第１に、普通、血糖は血流中では非常に低濃度であるため（例えば、ヘモグロビンより１００倍から１０００倍のオーダで低い）、そのような低い濃度を無侵襲な方法で検出することが難しく、また、非常に高いＳＮ比（信号対ノイズ比）が要求される。第２に、ノイズを取り除く際での、ノイズの種類と使用する適切な方法についての認識不足がある。例えば、ノイズを決定論的（定義できる）なものとしてか、または、確率論的（ランダム）なものとして分類する。ここで、これらの種類のノイズのいずれかが線形（加算）であるか、または、変調（乗算）されているものかもしれない。ノイズ除去を行う適切な方法を使うためには、様々な種類のノイズ間の相違に関する知識が必須である。さらに、ぶどう糖の光学的特性は、血液中に含まれる非常に高濃度の水分（Ｗａｔｅｒ）の特性に極めて似ている。従って、光学的監視システムを使う場合、水の光学的特性は、血液流中の低ぶどう糖濃度に対応する光学的信号の特性をわかり難くする傾向がある。さらに、個々が唯一の血液特性を有するため、各測定を行う場合は、典型的には、個々に対する較正が必要となる。

血流中の血糖値を正確に測定するために、幾つかの方法が用いられる。例えば、１つの方法は、血液を患者から採取し、血液中の他の成分からぶどう糖を分離する。この方法は非常に正確であっても、無侵襲技術と異なり患者の血液採取を

必要とするため、特に、幼い子供の患者や貧血症の患者等から望まれない。さらに、血糖値を制御するために血糖を監視するとき、一日あたり3回から6回、血液の採取が必要である。これは、肉体的にも心理的にも患者にとっては苦痛である。他の方法では、尿検査や、体の血管から血流をポンプで汲み出したり発散させたりするその他の方法で血糖濃度を決定する。

血糖濃度を測定する提案された別の方法は、光分光器を用いた測定である。このような装置では、多数の波長の光が使われ、指先や耳たぶ等の比較的組織の薄い部分を照明する。そのため、スペクトル分析が実行され、照射された組織を流れる血液の特性を調べる。その方法は、無侵襲特性とその簡便さのために大いに必要とされるが、分光学的分析によって組織内の各要素を分離することが難しいという問題がある。ぶどう糖濃度を決定することの難しさは、血液中のぶどう糖濃度が低いため、また、血液中のぶどう糖は水に非常に類似する光学的特性をもつという事実のためにさらに悪化する。従って、人間の血液等の水分が非常に多いとわかっているぶどう糖のスペクトル特性を識別することは非常に難しい。

業界ではよく知られているように、一般的には成分と呼ばれる媒体中の様々な分子は異なった光学的特性を持つため、それらは多かれ少なかれさまざまな光の波長の吸収特性を備える。このように、異なる波長を用いて肉媒体の特性を分析することにより、肉媒体の構成要素を決定することができる。

分光分析は、異なる構成要素の光学的特性に関するベールランベルトの法則の一部に基づいている。簡単に言えば、ベールランベルトの法則によれば、単一物質からなる媒体を通過した光の強度は、媒体を通る経路長と媒体内のその物質の濃度の積の指数に比例する。即ち、

$$I=I_o e^{-(pl\cdot c)} \qquad (1)$$

ここで、plは媒体を通過する経路長であり、cは媒体内の物質の濃度である。幾つかの成分物質を備える光学媒体では、照射された媒体から受ける光の強度は、媒体を通過する経路長と第1の物質の濃度と第1の物質に関連する光吸収係数との積と、経路長と第2の物質の濃度と第2の物質等に関連する光吸収係数との積

の和の指数に比例する。即ち、

$$I=I_o e^{-(pl\cdot c_1\cdot \varepsilon_1 + pl\cdot c_2\cdot \varepsilon_2 + etc.)} \quad (2)$$

ここで、εは光吸収係数を示す。

発明の概要

ベールランベルトの法則で必要とされるパラメーターのせいで、ブドウ糖濃度を検出する難しさは、低濃度の血糖に起因する微弱な信号によって遭遇する困難さはもとより、媒体を通る正確な経路長を測定することの困難さに起因する（複数経路の信号を同等な単一経路信号に変換することに起因する）。指先や耳たぶ等の媒体を通る経路長を測定することは非常に難しい。なぜならば、肉媒体で複数の波長が吸収されるだけでなく、信号が媒体内で散乱され、また、さまざまな経路を透過するからである。さらに、上記の方程式で示されているように、測定された信号の強度は、経路長に関して線形に変化しない。それゆえ、媒体を通る光の複数の経路での経路長の違いは、複数の経路長の線形平均をとることに帰着しない。従って、指先や耳たぶを通る正確な経路長を決定することは非常に難しい。これらの困難さに加えて、ベールランベルトの法則に基づいて水分（Ｗａｔｅｒ）中のぶどう糖を検出することは非常に難しいことが知られている。特に、ぶどう糖が入っていない純粋な水では光の波長の透過率が最大になることを想定して光学的測定装置が較正されるとき、水分中のぶどう糖濃度が不正確に測定されることがしばしば発生することが知られている。本発明者は、水とぶどう糖は、特定の吸収帯域では純粋な水より少なく吸収し、他の帯域ではより多く吸収することを発見した。

上述の問題に加えて、本発明で使用するために発明者が確認している現在の分光分析装置では、透過される光の信号パターンを生成するために、しばしばあつらえの高価なフィルタを使う。このようなフィルタは、一般に二色性フィルタとして知られており、光学的な厚さが変化する領域をもつ、光学的にコーティングされた回転するディスクを備える。二色性フィルタ上のその領域は、特定のパターンをもって形成されているため、光学的ディスクの回転は、選ばれた光帯域の

透過に帰着する。光学的ディスクの微少部分にさまざまな厚さの光学材料を備えるフィルタ基板を光学的にコーティングするために高い精度が要求されるため、このコーティングプロセスは非常に高価である。本発明では、フィルタの仕様を緩和し、このフィルタ仕様の緩和を信号処理工程で徹底的に補うことによって、約１００倍も回転する二色性フィルタのコストを下げる。本発明に基づいて構成されたフィルタは、同じ分解能を維持しながら１０－１００倍の光を通過させることができる。

本発明の一つの態様は、患者の血流内の血糖濃度を無侵襲的に監視するシステムを備えることである。そのシステムは、複数の波長の光を放射する光源を備える。受容器は、患者の肉媒体を受け入れる。そして、光検出器は、光源から出力され肉媒体によって減衰される光を入力するために配置される。光検出器は少なくとも複数の波長の光に応答して、光の強度を示す出力信号を生成する。信号プロセッサは、検出器に接続されて、その出力信号を入力する。信号プロセッサは、その出力信号に応答して、肉媒体の光学的特性により出力信号の一部を分離し、１組の周波数応答値を供給する。信号プロセッサは、前記１組の周波数応答値を線形化する線形化モジュールを備え、線形化されたデータを分析し、患者の血流中のぶどう糖濃度を決定する。１つの実施の形態では、線形化モジュールは二重の対数演算を備える。

１つの実施の形態では、光源は、複数のエミッタを備え、各エミッタは前記複数の波長のうちの選択された１つの光を放射する。別の実施の形態では、光源は、広帯域の光源を備え、また、本システムは、前記複数の波長のうちの幾つかを選択的に通過させる光学フィルタをさらに備える。

１つの実施の形態では、その検出器は、前記複数の波長のうちの幾つかに応答して前記複数の波長のうちの幾つかの強度の合計を示す出力信号を提供し出力する単一の検出器を備える。別の実施の形態では、光検出器は複数の検出器を備え、各検出器は、前記複数の波長のうちの少なくとも１つに応答して少なくとも１つの波長の強度を示す出力信号を生成する。

本発明の他の態様は、血液を含む肉媒体内の血糖を分析する無侵襲血糖監視シ

ステムを備えることである。本システムは、光源と、光源からの光に応答して、出力信号を生成する光検出器を備える。加圧デバイスは、肉媒体に物理的に摂動を供給して肉媒体から体液を絞り出すように構成される。信号プロセッサは、体液が肉媒体から絞り出されるとき検出器からの出力信号に応答し、体液が肉媒体から絞り出されないとき検出器からの出力信号に応答し、血流中のぶどう糖濃度に関連する情報を分離する。

本発明のさらに別の態様は、血糖濃度を無侵襲的に決定する方法を備えることである。本方法は、多くの工程を含む。主要な血液成分の光学的特性を示す１組の値が生成され、また、複数の波長の光が血液を含む肉媒体に照射される。光は、肉媒体による減衰後に検出される。前記肉媒体の光学的特性を示す信号が、検出された光から生成される。血液中の水の中のぶどう糖の濃度を示す前記信号の成分が、検出された光と主要な血液成分の光学的特性を示す１組の値に応答して分離される。そして、血液中のぶどう糖濃度を示す値が、生成される。１つの実施の形態では、主要な血液成分は、水、ヘモグロビン、酸化ヘモグロビン、液体に溶けたぶどう糖を備える。

１つの実施の形態では、信号は線形化され、血糖濃度を表示する。好都合であることには、その濃度の表示は媒体を通る経路長に関して大きく変わらない。１つの実施の形態では、線形化処理では、電気信号に応答して媒体の光学的特性を示す第１の組の値を生成し、第１の組の値の対数をとる。また、第２の組の値を生成し、第２の組の値の対数をとり、前記血液成分の濃度を示す線形化された組の値を得る。１つの実施の形態の線形化処理では、多項方程式を使って第１の組の値を変換し、変換された第１の組の値を提供する。

これらと他の特徴についてさらに詳細に説明される。

簡単な図面の説明

図１は、本発明の血糖監視システムの主な機能要素を示す図である。

図２は、血糖濃度を得る本発明に基づいて使われる方法の概要を示すフロー図である。

図３は、患者の血糖濃度を決定するために使われる本発明の方法をより詳細に示すフロー図である。

図４Ａ－４Ｃは、異なる回転速度と３つの異なる波長における二色性フィルタの光透過特性を示すグラフである。

図４Ｄは、本発明に基づいて使われる二色性フィルタの光学特性を具体的に評価するために使われる行列である。

図５は、波長に対してプロットした、指等の肉媒体の光透過率と、本発明に基づいて使われる二色性フィルタの選ばれた部分の光透過率と、フィルタと患者の指での合成された光透過率を示す図である。

図６Ａは、媒体に関する吸収係数と媒体中の物質の濃度と媒体を通る経路長との積に対する媒体の透過率をプロットした図である。

図６Ｂは、媒体に関する吸収係数と媒体中の物質の濃度と媒体を通る経路長との積に対する光媒体の透過率の“近対数”をプロットした図である。

図６Ｃは、媒体に関する吸収係数と媒体の濃度と媒体を通る経路長との積に対する媒体の透過率の第２の対数をプロットした図である。

図７は、本発明に基づいて使われる、初期化と較正を実行する方法を示すフローチャートである。

図８は、本発明に基づいて使われる、図３のサブルーチンブロックで示された指の光学的応答行列内の値を線形化する方法をより詳細に示すフローチャートである。

図９は、光信号によって肉媒体を照射することに基づいて、ぶどう糖濃度を決定するために、光信号について実行される処理工程を示すデータフロー図である。

図１０は、本発明に基づいて使われる、図１－９で描かれた二色性フィルタを製造する方法を示す。

図１１は、除去された平均水濃度対ぶどう糖濃度をプロットした図を示す。

図１２は、本発明に基づいて構成される手持形のぶどう糖監視装置を示す。

図１３は、従来の方法で構成される二色性フィルタを示す。

発明の詳細な説明

血糖監視システムの全体

図１は、本発明に係る血糖監視システム１００の主な機能とそれを構成する要

素を示す図である。図１に示されているように、本発明に係る血糖監視システム１００は、複数の光学的波長を含む広い帯域で光放射１１５を行う広帯域の光源１１０を備える。１つの好都合な実施の形態では、光源１１０は、３０００ケルビン（Kelvin）のクオーツ・ハロゲンランプを備える。１つの実施の形態では、このハロゲンランプに加えて、光源１１０はさらに、波長が約１３００ナノメートルの光を出力する第１のインジウム・ガリウム砒素光出力ダイオード（ＬＥＤ）と、波長が約１０６０ナノメートルの光を出力する第２のインジウム・ガリウム砒素ＬＥＤと、波長が約９４０ナノメートルの光を出力する第３のインジウム・ガリウム砒素ＬＥＤとを備えることができる。

他の実施の形態では、選択された周波帯に調整された波長を出力する幾つかのＬＥＤを、ランプ１１０の代わりに使う。もちろん、多数の特注のＬＥＤは高価であるためにその実施の形態は費用がかかる。従って、好適な実施の形態では、以下で説明するコスト効率のよい多数の波長を生成するデバイスを備える。

光源１１０から出力される光放射１１５は、レンズアセンブリ１１７（光学ファイバー等を備えるかもしれない）を経由してフォーカスされ、フィルタ要素１２０を通過する。フィルタ１２０は、１つの好都合な実施の形態では、図１０を参照して以下で説明される本発明の技術に係る二色性フィルタを備える。二色性フィルタ１２０は、近赤外線（ＮＩＲ）（例えば、７００㎚）から赤外線（ＩＲ）（例えば、１４００㎚）までのスペクトルの広周波帯の放射光１１５を変調するための、異なる厚みの光学的コーティングの層が形成された光透過性の回転ディスク基板を備える。フィルタ１２００はさらに、例えば、フィルタディスク１２０の中心から外側に向かって放射状に配置された、黄銅やその他の金属を用いた光学的に不透明なストリップ１２２を備える。その不透明なストリップは、“０”の位置を指示する。１つの好適な実施の形態のフィルタディスク１２０は、（以下でより完全に説明するが）ステップモータによって駆動され、回転する。フィルタ１２０を通ってフィルタされた放射光１２５は、指先１３０等の血液で満たされた肉媒体を通過する。幾つかの用途では、焦点レンズをフィルタ１２０と指１３０間に配置するのが望ましい。

加圧装置１２９は、図１に示されており、指先１３０を囲む。以下で詳細に説

明されるが、加圧装置１２９は、信号検出能力を高めるために指先１３０から体液を押し出すために使われる。

指１３０を通過する光１３５は、光検出器１４０上に入射される。１つの好都合な実施の形態では、光検出器１４０は、好適な実施の形態で都合のよいスペクトルの波長（例えば、８５０nmから１７００nmの範囲）に対して適切に定義された光学的応答を行うインジウム・ガリウム砒素光検出器を備える。

光検出器１４０の出力は、１ボルトから５ボルトの上部ダイナミックレンジのクラスＡの線形アンプを好ましくは備えるプリアンプ１５０に接続する。プリアンプ１５０の出力は、バンドパスフィルタ１６０に接続する。バンドパスフィルタ１６０は、低い方で約0.5Hz のカットオフ周波数、高い方で約１０Ｈｚのカットオフ周波数をもつ線形ＲＣフィルタを備える。高低のカットオフ周波数は、約６デシベル／オクターブのロールオフ特性をもつ。

１つの好適な実施の形態では、バンドパスフィルタ１６０は、アナログーデジタル変換器１７０に接続され、バンドパスフィルタからのアナログ電気信号出力をデジタル信号に変換するΔ－Σ変換器を備える。アナログーデジタル変換器１７０は、例えば、１６ビット、２０ｋＨｚの変換率のアナログーデジタル変換器を備えることができる。一例としては、クリスタルセミコンダクタ社から入手可能なNo.CS5317 がある。変換器１７０からの出力であるデジタイズされた信号は、次に、デジタル信号プロセッサ１８０に入力され信号処理される。１つの実施の形態では、デジタル信号処理は、コンピュータのソフトウエアで実施される。例えば、ＩＮＴＥＬ　４８６　ＭＰやＡＮＡＬＯＧ　ＤＥＶＩＣＥＳのＤＳＰチップであるＭｏｄｅｌNo.21062の２つがある。デジタル信号プロセッサ１８０は、指の血液の血糖値を示す値を出力する。

動作中に、波長が約７００ナノメートルから１７００ナノメートルの広帯域の光源１１０から光１１５が出力されるとき、この広帯域光１１５は、回転する二色性フィルタ１２０を通して輝く。ここで、光１１５は、光ファイバーやレンズアセンブリ等によってフィルタ１２０上にフォーカスされることに注目されたい。二色性フィルタ１２０が回転中に、広帯域光１１５が二色性フィルタ１２０の一部でフィルタされ、フィルタされた放射光１２５を生成する。上述したように

、二色性フィルタ１２０は、さまざまな厚さの光学層でコーティングされているため、その二色性フィルタ１２０の場所によって異なる波長の光を通過させる。従って、フィルタ１２０が回転中に、そのフィルタから出力される放射光１２５はさまざまな波長の放射光を含む。１つの実施の形態では、光ファイバーが、フィルタ１２０から出力される放射光１２５を患者の指１３０に放射するために使われる。ここで、フィルタ１２０の光学的特性が注意深く測定され、また、二色性フィルタ１２０の回転速度がわかっているので、ファイバー１２０から指１３０に照射される放射光１２５のパターンが明確になるため、信号処理中に光学フィルタ１２０による減衰量を決定するためにそのパターンが使われることに注目されたい。

指１３０を照射するために使われる放射光１２５は指１３０を通過し、検出可能な光１３５が生成される。当業者ではよく知られていることであるが、放射光１２５のうちの幾つかは、干渉されることなく指１３０を通過し、また、放射光１２５のうちの他の幾つかは、指１３０で反射して散乱する。指１３０を透過した散乱した放射光は、干渉されることなく指１３０を通過した光と共に光１３５を形成する。放射光１２５の幾つかは、指１３０の構成要素によって吸収される。

指１３０が、爪、皮膚、骨、肉、血液を含むことが知られている。血液自体は、主に、水、オキシヘモグロビン、還元ヘモグロビン、脂質、蛋白質、ぶどう糖を含む。指のこれらの成分（例えば、神経、筋肉組織等）の各々は、指１３０を通る放射光１２５の吸収、散乱に貢献する。上述したように、非同質媒体での放射光の吸収は、典型的には、別々に採取された成分の各光学的特性に関してよく定義された法則に従う。これらの法則は、ベールランベルトの法則による方程式で表される。指１３０を通過する光１３５は、光検出器１４０上に入射される。光検出器１４０は光１３５の全強度に比例する電気信号を生成する。

光１３５が典型的に異なる波長の異なる強度であっても、光検出器１４０は検出器１４０によって検出される光帯域の光１３５のスペクトル応答曲線上の領域に比例する電気信号を生成する。即ち、光検出器１４０は、異なる波長の異なる強度の光を入力する。検出される波長は、検出器１４０の特性による約８５０nm

から１７００nmの帯域に限定される。そのため、もし、強度を波長の関数としてプロットしてスペクトル応答曲線を得ると、その特性曲線の領域は、検出器１４０上に入射される平均放射光強度を示す。従って、検出器１４０によって生成された電気信号は、光１３５の全（即ち、平均）強度に比例する。

光検出器１４０から出力された電気信号は、プリアンプ１５０で増幅され、次に、バンドパスフィルタ１６０に送られてフィルタ処理される。バンドパスフィルタ１６０は、患者の血糖値を決定するには不必要な高い周波数ノイズと低い周波数ノイズをカットする。バンドパスフィルタ１６０から出力されたアナログ信号は、アナログーデジタル変換器１７０でデジタル信号に変換される。このデジタル信号は、次に、デジタル信号プロセッサ１８０に送られて処理される。アナログーデジタルプロセッサ１７０から出力されるデジタル信号から血糖値を決定するためにデジタル信号プロセッサ１８０で使われる方法は、図３から図９を参照して以下で詳細に説明される。最後に、血糖値を示す値がデジタル信号プロセッサ１８０から出力される。

ここで、デジタル信号プロセッサ（ＤＳＰ）１８０に出力される信号中のノイズを減らすために使われる信号調整装置とその方法では、非常に高いＳＮ比（１つの実施の形態では、９０－１００デシベルのオーダ）が得られる。そのような処理システムについては、“信号処理装置”というタイトルの国際出願No.WO 96/12435で開示されている。ここで、図１１、図１１Ａ、図１２と、それらに対応するその国際出願の記載部分は注目に値する。そこでは、本発明を適用するために必要なＳＮ比を得るために使われる構造とその方法が詳細に述べられている。また、その国際出願が血液の酸化値を得る装置とその方法に関するものであっても、その国際出願の図１２で描かれているように１２ＫＨｚのデータ信号がＤＳＰに出力されるまで同じ信号処理工程が本発明に対応して実行されることを理解していただきたい。

図２は、無侵襲性の光学的監視を通して患者の血糖値を得る本発明に係る信号分析の全方法を極めて一般的に示すデータフロー図である。はじめに、処理ブロック２００で示されているように、患者の指１３０にはフィルタ１２０で既知パ

ターンにフィルタ処理された光が当てられる。指１３０を通過する光学信号は、

処理ブロック１３０で示されているように、検出器１４０で電気信号に変換される。

第１の分析工程では、システム１００の電気構成要素による電気的ノイズと検出器１４０に入射される周辺光が、処理ブロック２１０で示されているようにカットされる。従って、例えば、６０Ｈｚの電気的ノイズと室内光がこの工程でカットされる。周囲光と電気的ノイズは、所望の信号上に線形加算されているので、信号処理の手続きの中のこの工程で線形減算することによりこのノイズをカットできる。

フィルタ１２０と指１３０を通過した光１３５を示す電気信号から電気的ノイズが、取り除かれるとすぐに、処理ブロック２２０で示されるように、第２の分析工程が実行される。ここで、電気信号が処理され、フィルタ１２０の減衰特性を変調する。尚、このフィルタ特性が指の特性と共に変調され、そのため、フィルタ１２０の特性である除去処理が減算処理よりも復調処理によって好都合に達成されることを理解していただきたい。この方法では、指１３０の減衰特性に単純に従って得られた電気信号が分離される。

電気信号が処理されて、患者の指１３０の減衰特性だけに関連する情報を分離するとすぐに、ぶどう糖と水以外の指の構成要素の減衰特性に従って得られる電気信号の一部が、処理ブロック２３０で示される第３の分析工程で抽出される。好適な実施の形態では、この第３の分析工程の第１のサブ工程は、指先の非体液を実質的に除くために指先の体液を絞り出す処理を含み、この工程で指の血液以外の構成要素が電気信号から取り出される。第３の分析工程の別のサブ工程は、ぶどう糖と水以外の血液成分の減衰特性に従って得られる電気信号の一部を、血液を代表する残された信号から取り出す処理を含む。これらのサブ工程は、血液のぶどう糖や水によらない信号特性を取り除くための復調処理によって好都合に達成される。

最後に、処理ブロック２４０で示されているように、指１３０を通過する光経路に従う信号特性を取り出すために、患者の指１３０の水の濃度に対するぶどう

糖の濃度の割合が必要である。この方法では、完全なぶどう糖濃度が得られる。この濃度値は、患者の血糖値を示す値として出力される。

図３は、検出された光学的信号に基づく患者の血糖値を得る処理で使われる方法を詳述するデータフロー図である。しかしながら、この処理を実行する前に、ブロック３０５のハウスキーピング（状態監視）と自己テスト処理以外に初期化処理と較正ルーチンが実行される必要があることを理解していただきたい。

実行前の初期化

初期化処理と較正は、工場で実行されるか、または、患者をモニターするために使う前に実行される。図７を参照して以下で詳細に説明されるが、一般的に、血液成分の行列が構成され、また、フィルタ特性の行列も構成される。血液成分行列は、光のさまざまな波長に関する血液の主成分の各吸収特性を示す。フィルタ特性行列は、光のさまざまな波長に対する、二色性フィルタ１２０の異なる部分での吸収特性を代表する。フィルタ特性行列は、検出器１４０で生成された電気信号の一部を、フィルタ１２０の減衰特性に単純に従って取り出すために使われる。血液成分行列は、ぶどう糖、水、ヘモグロビン等を含む異なる成分の濃度を計算するために必要な、組織を通過する光の相互相関を得るために使われる。

血液成分行列とフィルタ特性行列は、２次元行列である。この血液成分行列は、考えられる各血液成分のための列と、測定される光の各波長のための行を備える。好適な実施の形態では、５つの血液成分が分析され１６個の波長が使われるとき、血液成分行列は１６行５列である。フィルタ特性行列は、測定される光の各波長のための列と、アナログーデジタル変換でのサンプリングが実行されるフィルタ１２０の各回転位置のための行を備える。従って、１つの実施の形態では、１６個の波長が使われ、フィルタ１２０の２５６個の回転位置が決められるとき、フィルタ特性行列は２５６行１６列である。ここで、１６個の異なる波長を使うことは必ずしも必要ではないが、ＳＮ比を上げるために別の波長を追加して用いることは特に有効であることを理解すべきである。フィルタの各位置で入射光の約半分がフィルタを透過するので、同じ波長が何度も検出される（各時間に他の波長とユニークな組み合わせをもつ）ので、全信号強度は、どの信号波長の

強度に対しても１０倍から１００倍であり、ノイズの底値よりはるかに高い。このことは、フェルゲート（Felgate）の優位性と一般的に呼ばれている。このように、期待される複数の測定波長での、フィルタ１２０全体のスペクトル応答が完全に特徴づけられる。血液成分行列とフィルタ特性行列を構成するために使われる方法が、図７を参照して以下で説明される。

実行時の処理

初期化処理と較正が行われるとすぐに、そのシステムは実行時での使用が可能となる。図３に描かれているように、実行時の処理の始めは、開始ブロック３００で示されている。まず、処理ブロック３０５で示されているように、ハウスキーピングと自己テストが実行される。手短に説明すると、ハウスキーピングと自己テストはプログラムの起動処理を含み、血糖監視システム１００で適正な処理が行われることを確実にし、血糖濃度をより正確に監視する。例えば、その装置ははじめに、正確に読み取れるだけの十分な信号強度があるかどうか、脈拍があるかどうか、指１３０等を圧迫するか開放するかの指示に患者が従っているかどうかを調べる。ハウスキーピングと自己テストが終了した後、処理ブロック３１０に示されているように、光源１１０が活性化（作動）され、透明光１１５が出力され、フィルタ１２０に送られる。始めに、患者の指１３０がフィルタ１２０と検出器１４０間に置かれていない状態で、光源１１０が活性化（作動）される。このため、検出器１４０で検出される光はベースライン光の強度（Ｉｏ）であり、この光はあまりに暗いかあまりに明るい電球が、例えば、代替電球として挿入されていないことを確かめるためのテスト用として用いられる。

ベースライン光の一定強度が検出されるとすぐに、処理ブロック３１２に示されているように、患者は指１３０を挿入するため、患者の指１３０の血糖値を測定できる。上述したように、患者の指１３０が指１２０と検出器１４０間に挿入されると、光源１１０から出力される光１１５はフィルタ１２０と指１３０を通過し、検出器１４０上に入射される光１３５として検出される。

処理ブロック３１５で示されているように、検出器１４０上に入射された光は、電気信号に変換され、その信号はプリアンプ１５０で増幅され、バンドパスフ

ィルタ１６０でフィルタ処理され、さらにアナログーデジタル変換器１７０でサンプリングされる。フィルタ１２０が回転するので（１つの実施の形態では、１秒当り約７８．１２５回転であるが、他の回転速度が特定の用途で必要となることもある）、検出器１４０から出力される電気信号のサンプルは、フィルタ１２０のさまざまな回転位置で検出される光の強度を示す。１つの好都合な実施の形態では、フィルタ１２０の１回転（即ち、３６０°）は、５１２個のデジタル・サンプルに対応する。即ち、５１２個のサンプルがフィルタ１２０の１回転に対応する期間で取られる。従って、例えば、もしフィルタ１２０が１秒間に７８．１２５回転で回転すると、５１２個のサンプルが１秒の約1/78の期間で取られる。そのため、アナログーデジタル変換器１７０のサンプリングの割合は１秒間に約４００００個のサンプルとなる。

さらに以下で説明されるが、本発明に基づいて構成されたフィルタ１２０は全体の回転の中で冗長な領域をもつ。特に、フィルタ１２０は対照に層が形成されているので、フィルタがはじめの半回転を行うと、フィルタ１２０の次の半回転の信号の鏡を提供することになる。即ち、図１０で示されているように、そのフィルタはくさび形に構成されているため、一方向の厚みは一定であり、特定方向の厚みは線形に増大する。従って、フィルタ１２０の第２の半回転は冗長である。このため、フィルタ１２０の半回転で取られたデジタル・サンプルは捨てることができるため、フィルタ１２０の各回転で、上述の実施の形態での５１２サンプルよりも２５６サンプルがデジタル信号処理に使われる。別の方法では、５１２サンプルの全てが、対応する値を平均化して処理するために使われる。さらに別の実施の形態では、フィルタの冗長な半分がフィルタと光源の較正のために使われる。２５６サンプルの各々は、異なる光透過率特性をも一つフィルタ１２０の異なる部分を代表する（もし、半分だけが使われたなら）。

検出器１４０によって出力された信号がサンプリングされるとすぐに、処理ブロック３２０で示されているように、血糖監視システム固有の線形加算された決定論的な電気的ノイズと確率論的な電気的ノイズが取り除かれる（例えば、線形減算で）。このノイズを引き算する方法は、そのノイズが決定論的か確率論的か

に依存する。もし、ノイズが決定論的であれば、そのノイズは適当な位相でモデル化されて減算される。もし、ノイズが確率論的ならば、そのノイズをゼロに向かって平均化することができる。上述したように、フィルタ１２０は不透明なストリップ（即ち、黄銅ストリップ１２２）を含むように特別に設計される。デジタル信号プロセッサ１８０は、検出器から出力された強度を監視することで、フィルタ１２０の不透明なストリップ１２２が光１１５と検出器１４０間に挿入されるときを検出する。この強度は、光が不透明なストリップ１２２で遮断されるとき、だいたいゼロになる。不透明ストリップ１２２は、光源１１０から出力された放射光のほとんどを遮断するので、光が遮断されたときの光検出器１４０から出力される信号は、指１３０のスペクトル吸収特性かフィルタ１２０のスペクトル吸収特性のいづれにも起因しない電気的ノイズとして解釈される。従って、黄銅ストリップ１２２が光源１１０と光検出器１４０間に挿入されると、デジタル信号プロセッサ１８０は、光検出器１４０の出力にある信号を、光検出器１４０から出力された全信号から引き算される確率論的ノイズとして解釈する。１つの実施の形態では、この処理は、処理ブロック３１５で得られる検出された信号のサンプルに対応する各デジタル値から、検出されたノイズ値に対応するデジタル値を引き算することによって達成される。別の方法では、シャッター機構が光経路に挿入され、即ち、ランプ１１０が瞬間的に切られることで、同じ結果が得られる。このように、血糖監視システム１００に固有の電気的ノイズが除去されるため、フィルタ１２０と指１３０の光吸収特性に起因する電気信号は次の処理工程で検討される。

血糖監視システム１００に固有の確率論的ノイズが、ゼロに平均化することによって除去され、また、決定論的ノイズが、ノイズの位相のモデル化、即ち、決定論的ノイズをゼロに平均化することによって削除されるとすぐに、この方法での制御は、処理ブロック３２０から処理ブロック３２３に移行する。処理ブロック３２３では、信号をI_oで除算して、その信号を正規化する。その正規化された信号は、続いて、処理ブロック３２５で処理され、信号強度行列、即ち、ベクトルを処理ブロック３１５で得られたサンプル値から構成する（処理ブロック３２

０で実行された電気ノイズの減算と処理ブロック３２３で実行された信号の正規化を考慮して）。信号強度行列は、２５６個の信号強度値（即ち、フィルタ１２０の各回転位置でサンプリングされた値）を含む１列の行列（時々、ベクトルと呼ばれる）である。従って、信号強度ベクトルは、フィルタ１２０と指１３０を通過して光検出器１４０で検出される光学的信号を直接測定することによって得られる。もちろん、信号強度ベクトルを形成するために使われる値は、各サンプ

ルからノイズを減算した後に検出器１４０からの出力信号を増幅することによって得られる。アナログーデジタル変換器１７０でサンプリングされた、フィルタ１２０の各回転位置を記号Φで示すことにより、Φ_1がフィルタ１２０の第１の回転位置に対応し、Φ_2はフィルタ１２０の第２の回転位置に対応する。そして、フィルタ１２０の最後の回転位置に対応するΦ_{256}の次にΦ_1が再びくる。この表記を使って、フィルタ１２０が第１の回転位置Φ_1にあるときに光検出器１４０で検出されたＩΦ_1は、光強度に対応する。また、フィルタ１２０が第２の回転位置Φ_2にあるときに光検出器１４０で検出されたＩΦ_2は、光強度に対応する。従って、信号強度行列は、フィルタ１２０の各回転位置で検出された光学的強度に対応するＩΦ_1からＩΦ_{256}までの２５６個のデジタル値をもつ１列の行列である。１つの実施の形態では、幾つかの解像度での強度値は平均化され、信号強度行列を形成する。

処理ブロック３２５での信号強度ベクトルの形成に引き続いて、誤り検査、即ち、テストが処理ブロック３２７で実行される。このテストは周期的に実行され、生身の指のサンプルがモニタされることを保証する。このため、変換とフィルタ処理の各段階では、人間の指の期待される範囲の特性に対応する期待される範囲の値であるかどうかという観点で、その出力が調べられる。もし、その出力値がその範囲外であるとわかるとシステムエラーが発生し、モニターされたサンプルは生きているものではないことを示す。

一旦、エラーテストが信号強度ベクトル（以後Ｉ（Φ）とする）に対して実行され、また、上述のブロック３３３にフィルタ特性行列（以後Ｆ（Φ、λ）とする）が実行前に得られ、データ入力されると、処理ブロック３３０、３３１で示

されているように、フィルタ特性行列と共に信号強度行列を使って指１３０の光吸収特性のみを示す行列を得ることができる。従って、フィルタ１２０と指１３０の両方の全光吸収特性は、信号強度行列Ｉ（Φ）の範囲内で測定されるものとして知られており、フィルタ１２０の光吸収特性は、フィルタ特性行列Ｆ（Φ、λ）で代表されるものとして知られているので、フィルタ１２０と指１３０の全吸収からフィルタでの光吸収を除去することによって、指１３０の特性による光１１５の光吸収を決定することができる。これは、処理ブロック３３１で示されるように、まずフィルタ行列の逆交換をもとめ、次に、処理ブロック３３０で示されているように、逆フィルタ行列と信号強度ベクトルとを掛け算することによってなされる。

図５は、指１３０での光吸収、フィルタ１２０での光吸収、指１３０とフィルタ１２０の両方での全体の光吸収間の関係を描いた図である。図５に描かれているように、８５０nmから１３５０nmまでの波長の光が指１３０を透過することは、指１３０を透過する光の透過率をその光の波長の関数としてプロットされた、Ｔ（λ）で示されるスペクトル関数として表される。同様に、図５では、フィルタ１２０の選択された回転位置（例えば、Φ＝０のとき０°に対応する）での光の透過率が波長の関数としてプロットされており、関数Ｆ（Φ、λ）として示される。最後に、図５では、指１３０とフィルタ１２０での光吸収の組み合わせ、即ち、コンボリューションが同じ波長に関して示されており、関数Ｉ（Φ）で表される。指透過率関数Ｔ（λ）と第１のフィルタ透過率関数Ｆ（Φ、λ）からＩ（Φ）を得るために、関数Ｔ（λ）とＦ（Φ、λ）の波長に対する光学的透過率を掛け算してＩ（Φ）を得る。従って、例えば、指１３０を透過する１０５０nmの波長の光の透過率は、約０．２４％である。一方、Φ＝０°での同じ波長の光がフィルタを透過する透過率は約８０％である。そのため、波長１０５０nmでの関数Ｉ（Φ）で示されているように、指１３０とフィルタ１２０の両方を透過する全透過率は、おおよそ０．２４％と８０％を掛けた値、即ち、０．１９２％である。

関数Ｉ（Φ）とＦ（Φ、λ）は、それぞれ信号強度とフィルタ特性行列によっ

て表わすことができる。従って、

$$I(\phi) = F(\phi,\lambda) \times T(\lambda) \quad (3)$$

なので、Ｉ（Φ）は、各回転位置の値Φに対する強度値を含む１列の行列（ベクトル）である。他方、Ｆ（Φ、λ）は、Φの各値とλの各値（図４Ｄ参照）に対するフィルタ透過率係数値を含む２次元行列である。また、指１３０の光学的透過率を示す関数Ｔ（λ）は、さまざまな波長λの各々に対する１列の行列で表すことができる。

本発明に係る１つの実施の形態では、フィルタ１２０はもとより指１３０のスペクトル特性を特徴づけるために、８５０nmから１４００nmの範囲で１６個の波長が選択される。特に、好適な実施の形態では、８５０、８８０、９１０、９４０、９７０、１０００、１０３０、１０６０、１０９０、１１２０、１１５０、１２００、１２５０、１３００、１４００nmの波長がモニターされる。

上述の式（３）の行列構成は以下で示される。

式（４）で示されているように、信号強度行列Ｉ（Φ）は、２次元フィルタ特性行列Ｆ（Φ、λ）と１列の指特性行列Ｔ（λ）の積に等しい。この式では、２つの行列（即ち、Ｉ（Φ）とＦ（Φ、λ））が与えられる。従って、以下で示される通常の逆行列と乗算の技術を用いることで、８５０nmから１４００nmまでの間の１６個の選択された波長に対する指１３０の光透過率特性を示す第３の行列Ｔ（λ）は、フィルタ特性行列の逆行列F^{-1}（Φ、λ）と、信号強度行列Ｉ（Φ）を単純に掛け算することによって得られる。

$$\underset{I(\phi)}{\begin{bmatrix} I_{\phi 1} \\ I_{\phi 2} \\ \vdots \\ I_{\phi m} \end{bmatrix}} = \underset{F(\phi,\lambda)}{\begin{bmatrix} f_{\phi 1\lambda 1} & f_{\phi 1\lambda 2} & \cdots & f_{\phi 1\lambda n} \\ b_{\phi 2\lambda 1} & \ddots & \cdots & \vdots \\ \vdots & \vdots & \cdots & \vdots \\ f_{\phi m\lambda 1} & \cdots & \cdots & f_{\phi m\lambda n} \end{bmatrix}} \cdot \underset{T(\lambda)}{\begin{bmatrix} t_{\lambda 1} \\ t_{\lambda 2} \\ \vdots \\ t_{\lambda n} \end{bmatrix}} \quad (4)$$

$$T(\lambda) \qquad F^{-1}(\phi,\lambda) \qquad I(\phi)$$

$$\begin{bmatrix} t_{\lambda 1} \\ t_{\lambda 2} \\ \vdots \\ t_{\lambda N} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} f_{\phi 1\lambda 1} & f_{\phi 2\lambda 2} & f_{\phi 1\lambda m} \\ f_{\phi 2\lambda 1} & \ddots & \vdots \\ \vdots & \vdots & \vdots \\ f_{\phi m\lambda 1} & \cdots & f_{\phi m\lambda n} \end{bmatrix}^{-1} \cdot \begin{bmatrix} I_{\phi 1} \\ I_{\phi 2} \\ \vdots \\ I_{\phi m} \end{bmatrix} \qquad (5)$$

従って、処理ブロック３３１で示されているように、フィルタ特性行列の逆行列F^{-1}（Φ、λ）が使われる。そして、処理ブロック３３０で、この逆行列は信号強度行列Ｉ（Φ）と乗算され、指特性行列、即ち、透過率ベクトルＴ（λ）で表現された、指１３０の周波数応答を得る。

処理ブロック３３０で示されているように、透過率ベクトルＴ（λ）（即ち、ここでは光学的周波数応答行列とも呼ばれる）が得られるとすぐに、透過率ベクトルの１６個の選択された各波長にたいして格納されたデジタル値が、実質的に対数関数から線形関数に変換される（処理ブロック３３５参照）。透過率ベクトルＴ（λ）に格納された実対数値を線形値に変換する方法は、図８を参照して以下で詳細に説明される。

透過率ベクトルの線形化

透過率ベクトルＴ（λ）は線形化され、信号に干渉するクロス変調を妨げる。透過率ベクトルを線形化することで、血流中のぶどう糖の光学的特性によらない、検出された光学的信号の特性を線形に減算することができる。従って、本発明に対応して使われる分析と線形化のシーケンスは、所望のぶどう糖信号を含む信号に干渉するクロス変調を妨げるためには非常に重要である。

透過率ベクトルＴ（λ）を線形化する究極の目的は、誤差による経路長を削除することである。上述したように、媒体（例えば、指１３０）を透過する光の透過率強度は、媒体を透過する光の経路長と実質的に指数関数的関係をもつ。従って、異なる透過率特性が対応する経路長によって変わるため、ありうる透過率経路長の各々に対する平均透過率強度値は、経路長とは無関係な透過率強度値では

ない。何故なら、経路長と透過率強度値間の関係が非線型性であるために幾つかの経路長はその他の経路長より加重されているので、より加重された経路での誤差が最終的な血糖濃度の出力値に含まれると判断される。光学的周波数応答行列を線形化することによって、経路長は各波長に線形の関係をもつようになるので、一連の線形方程式から経路長を減算することができる。透過率ベクトルＴ（λ）の値が線形化されると、光学的密度を示すその線形行列は新たな名前Ｄ（λ）で代表される。

サブルーチンブロック３３５（図３）で示されているように、透過率ベクトルの値が線形化されると、この方法の制御は処理ブロック３４０に移る。ここでは、第一の発明によれば、指先１３０から体液を絞り出すために、おおきな圧力（即ち、患者の血圧より多少大きい圧力）がその指に加えられる。モニター処理でのこの工程は他の信号処理での工程と共には実行されない長いループ処理の一部であることを理解していただきたい。何故なら、光学的密度ベクトルから得られる連立方程式を解く各時間では静止が必要であるからである。従って、十分に長い期間、指に圧力が加えられることで、１つかそれ以上の連立方程式を解くことができる。その後、次の連立方程式を正確に解くための十分な期間に指が開放される。従って、信号処理工程より遅いペースで指先１３０に圧力が加えられるので、実際上の目的のために、その指先はその信号処理方法の各反復中に静止状態にある。血液によらない指の光学的特性を測定するために、指先１３０から体液が絞り出される。これによって、指先１３０の血液に依存しないその指の光学的特性に対応する、検出器１４０によって生成された電気信号の一部が取り除かれる。簡単に説明すると、指先１３０から体液を絞り出すことは、物理的圧力や他の手段を患者の指１３０に与えることを含み、それにより、指１３０から実質的に全血液を絞り出すことができる。この分野ではよく知られていることであるが、指１３０は血液だけでなく、骨、肉、皮膚、爪を含み、これらは全て光学的に光を吸収する。そのため、これらは透過率ベクトルで定義された吸収特性に貢献する。しかしながら、本発明の目的である血糖値を計算するために、指１３０の骨、肉、または他の非血液成分の光吸収特性を含むことは効果的ではない。これ

ら指の構成要素は、血糖値を調べるために使われるデータから取り除くべき人工物であると考えることができる。

指１３０の非血液成分であるこれらの人工物を取り除くために、指先１３０に対して大きな圧力が加えられる。指先１３０から血液を流れ出したり流れ込ませるために指１３０が物理的に変形させられるとき、血液が指先１３０から抜けたときの指先１３０の光透過率特性は、指先１３０に血液が流れているときの指先１３０の光透過率特性とは異なる。この違いは、だいたい血液の光透過率特性と追い出された他の体液に依存する。言い換えれば、血液で満たされた指先１３０の光学的特性は、血液が追い出された指先１３０の光透過率特性と、追い出された血液の光透過率特性の組み合わせである。従って、血液に指が満たされているときに光検出器１４０で生成された信号から、血液が指から追い出されたときに光検出器１４０で生成された信号を引くことによって、追い出された血液の光透過率特性を知ることができる。ここで、血液が完全に追い出される必要がないことが、以上の説明からわかるであろう。この方法で、指１３０の骨、肉、爪、皮膚による人工物が光検出器１４０で生成されたデジタル的に処理された信号から取り除かれる、即ち、追い出される。ここで、指先１３０から血液を絞り出す別の方法では、例えば、空中に患者の腕を上げることで重力が指１３０の血流を減少させることに注目すべきである。

図１２は、本発明に係るスペクトル分析中に指１３０から体液を絞り出すために使うことができる装置の一例を示す。図１２に示されているように、手にもたれた血糖モニタ１３００は、光源１１０、レンズ１１７、二色性フィルタ１２０、検出器１４０（全て幻影で描かれている）を備える。指先１３０は指先１３０に圧力を与えるために使われるキャリパ加圧アーム１３１０の間に置かれる。図１２では、ぶどう糖濃度を表示するディスプレイ１３２０も示されている。

特に好都合な実施の形態では、指先１３０とその中の血液の光学的特性に関する情報をさらに得るために、指先１３０がはっきりと摂動される。そのような実施の形態では、膨張可能なジャケット内に指先が置かれ、そのジャケットが比較的高い圧力に対して膨張することで指先１３０からほとんどの血液を押し出す。従って、この方法で、指先１３０を流れる血液による信号を１００％近く変調す

ることができる。この高い変調により、指先１３０の血液による電気信号のＳＮ比が上がる。もちろん、この高い変調により指先の媒体を通る経路長が変わる可能性がある（指の厚みが変わるので）ことに注意すべきである。そのような経路長の変化を補正する必要があるかもしれない。

このため、本発明に係る１つの実施の形態では、第２の水係数値が血液係数行列（以後、Ａ（λ、ｒ）とする）に含まれる。ここで、ｒは血液成分行列を形成するために使われる血液成分の数である。この第２の水係数値は、指先での重要な変調時に指先を通る水の“濃さ（ｄｅｐｔｈ）”の変化を調べるために使われる。従って、第１の水の濃さは、指が押されないときの第１の係数を用いて計算される。一方、第２の水の濃さは、指が押されたときの第２の係数を用いて計算される。指先の水の濃さの変化は、指での経路長と実質的に同じである。そのため、水の濃さの変化を、経路長の変化を代表するものとして使うことができる。このため、指１３０の水に対する第１と第２の係数を選ばれたインターバルで使うことによって、変調したときの指１３０を通る経路長と変調しないときの指１３０を通る経路長間の割合を示す比率が得られる。

指先１３０の非血液人工物による信号特徴が抽出されると、処理ブロック３４５に示されているように、ぶどう糖と水以外の血液成分による光学的特性は、その光学的信号から抽出される。次に、血流中の水の血糖濃度値が調べられる。このことについては、さらに説明される。

処理ブロック３４５で示されているように、濃度行列は線形化された指周波数応答特性行列Ｄ（λ）と血液成分行列Ａ（λ、ｒ）から得られる（非血液信号特徴を抽出した後で）。ブロック３４７で示されるように、血液成分行列は、処理ブロック３４５で実行される処理へのデータ入力として与えられる。業界ではよく知られており、また上で簡単に説明されたが、幾つかの構成要素が合成されて光吸収する媒体を形成するとき、その合成された媒体の全体の光吸収と透過率特性を、媒体が含む異なる構成要素の各々の光学的特性から典型的に説明することができる。従って、例えば、もし媒体が水、油、アルコールで構成されているなら（これらは、説明を容易にする目的で使われる。これは、これらの要素が実際に不溶解性だからである）、媒体全体の光透過率性はベールランベルトの法則で

説明できる。この法則では、その媒体全体の光透過率性は、第１の構成要素（即ち、水）の光吸収特性と、第１の構成要素の濃度と、媒体を通る経路長との積と、第２の構成要素（即ち、油）の光吸収特性と、第２の構成要素の濃度と、媒体を通る経路長との積と、第３の構成要素（即ち、アルコール）の光吸収特性と、第３の構成要素の濃度と、媒体を通る経路長との積とを加算値である指数の合計に比例する。即ち、

$$I = I_o e^{[\alpha_w \cdot C_w \cdot Pl + \alpha_o \cdot C_o \cdot Pl + \alpha_A \cdot C_A \cdot Pl]} \qquad (6)$$

各物質にたいする光吸収係数が波長の関数として変化するので、一連の方程式は、媒体全体の光吸収特性を媒体の構成要素の関数として説明するために与えられている。従って、

I_oで両辺を割り、各辺の対数を取ることで、第１の波長λ_1に対しては、例えば、次の方程式を与える。

$$\ln\left(\frac{I_{\lambda 1}}{I_o}\right) = \alpha_{1w} \cdot C_w \cdot Pl + \alpha_{1o} \cdot C_o \cdot Pl + \alpha_{1A} \cdot C_A \cdot Pl \qquad (8)$$

$$\begin{aligned} I_{\lambda 1} &= I_o e^{[\alpha_{1w} \cdot C_w \cdot Pl + \alpha_{1o} \cdot C_o \cdot Pl + \alpha_{1A} \cdot C_A \cdot Pl]} \\ I_{\lambda 2} &= I_o e^{[\alpha_{2w} \cdot C_w \cdot Pl + \alpha_{2o} \cdot C_o \cdot Pl + \alpha_{2A} \cdot C_a \cdot Pl]} \\ &\vdots \qquad\qquad\qquad \vdots \\ I_{\lambda N} &= I_o e^{[\alpha_{Nw} \cdot C_w \cdot Pl + \alpha_{NO} \cdot C_o \cdot Pl + \alpha_{NA} \cdot C_A \cdot Pl]} \end{aligned} \qquad (7)$$

もし、血液成分の光透過率がベールランベルトの法則に完全に従ったならば、第１の対数は、上で示されているように、１組の線形方程式に帰着するだろう。これらの方程式から、単純な行列演算を使って血液中のぶどう糖濃度を得ることができる。しかしながら、以下でさらに詳細に述べられるが、血流中に含まれる多数の構成要素の光学的特性は、単純に対数がとられた後の１組の線形方程式に帰

着しない。従って、本発明では、透過率ベクトル内の値似にたいして対数に近い演算を行い、次に２つの真の対数演算、即ち、別の実施の形態では別の対数に近い演算を行って、透過率ベクトルをより正確に線形化する工程を含む違うアプローチを検討した。ここで、いづれか一方の対数がとられる前にベールランベルトの法則の条件が満足されることを確実にするために、予備の線形化と補正を行う工程が上述の工程と共に使われることを理解していただきたい。さらに、もし第１の対数がとられた後に十分な線形の結果が得られないなら、第２の対数をとることは不必要かもしれない。

２重（ダブル）の対数処理は、本発明の教訓に基づいて使われ、行列の形で記述される一連の線形方程式に到達する。この線形化処理は処理ブロック３３５でなされ、また、図８を参照して以下でより詳細に説明される。

ここで、透過率ベクトルＴ（λ）は、一列の線形化された指スペクトル行列Ｄ（λ）として示される。従って、光の１６個の選ばれた波長の各々に対して、線形化された光学的周波数応答行列Ｄ（λ）に対応するデジタル値がある。即ち、Ｄ（λ）は、波長λ_1における、指先１３０のための線形化された吸収係数を示す第１の値Ｄλ_1と、波長λ_2における、指先１３０のための線形化された減衰係数を示すＤλ_2と、…、Ｄλ_nまでを備える。

上述されたように、ランベルトベールの方程式は、信号強度値と相関値間の関係を正確に表現するものではない。従って、透過率ベクトルの線形化では、“二重の対数”曲線フィッティング（あてはめ）処理を含む。この二重対数処理は、透過率ベクトル上で唯一実行される必要があるが、血液成分行列と濃度ベクトル上で実行されて一連の線形方程式を得る必要がある。従って、線形化された各信号強度値Ｄ（λ）は、吸収係数と、経路長と、血液中の構成要素の各濃度値間の積でモデル化される。線形化された信号強度行列Ｄ（λ）は、血液成分行列Ａ（λ、ｒ）と、その濃度と、経路長行列（以後、Ｃ（ｒ）ＰＬと表す）間の積として表現される。この表現は次の行列の形で示される。

$$D(\lambda) \qquad A(\lambda,r) \qquad C(r)\cdot PL$$

$$\begin{bmatrix} D\lambda_1 \\ D\lambda_2 \\ \vdots \\ D\lambda_N \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} a11 & a12 & \cdots & a1r \\ a21 & a22 & \vdots & \vdots \\ \vdots & \vdots & \vdots & \vdots \\ an1 & \cdots & \cdots & anr \end{bmatrix} \cdot \begin{bmatrix} C_1PL \\ C_2PL \\ \vdots \\ C_rPL \end{bmatrix} \qquad (9)$$

ここで、ＰＬは経路長であり、Ｃ１，Ｃ２，．．．，Ｃｒは第１の血液成分、第２の血液成分、…、最後の血液成分（ｒで示される）の濃度である。よく知られた行列演算技術に基づいて、濃度と経路長行列Ｃ（ｒ）ＰＬの積を示す行列は、線形化された光学的周波数応答行列と以下に示される血液成分行列Ａ（λ、ｒ）の逆行列の積をとることによって決定される。

$$C(r)\cdot PL \qquad D(\lambda) \qquad A^{-1}(\lambda,r)$$

$$\begin{bmatrix} C_1PL \\ C_2PL \\ \vdots \\ C_rPL \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} D\lambda_1 \\ D\lambda_2 \\ \vdots \\ D\lambda_N \end{bmatrix} \cdot \begin{bmatrix} a11 & a12 & \cdots & a1r \\ a21 & a22 & \ddots & \vdots \\ \vdots & \vdots & \vdots & \vdots \\ an1 & \cdots & \cdots & anr \end{bmatrix}^{-1} \qquad (10)$$

処理ブロック３４５で示されるように、血液成分行列の逆変換A^{-1}（λ、ｒ）は、線形化された光学的周波数応答行列と共に使われ、患者の血液中の異なる成分の係数を示す行列が得られる。

処理ブロック３４５で示されるように、その異なる血液成分の係数を示す行列が得られると、処理ブロック３５０で示されるように、ぶどう糖濃度と指１３０を通る経路長との積の、水の濃度に対する割合と、指１３０を通る経路長との積

が計算される。この割合は水に含まれるぶどう糖濃度であり、血流中のぶどう糖濃度と同じである。上述の方法は、何回かの繰り返し処理によって実行される。そのため、幾つかのぶどう糖濃度値が得られる。平均ぶどう糖濃度値を得るため

に、当業者によく知られている最小二乗解析法が使われ、処理ブロック３５５で示されているように、血糖濃度を示す線をプロットする。この値は、ディスプレイ（図１２参照）に出力され、患者や血糖監視システム１００のオペレータが読むことができる。この方法の制御は次に、処理ブロック３５５から最終ブロック３６０に移り、ここで、本発明に係る方法が完結する。

フィルタ特性行列と血液成分行列の導出

図４Ａ－４Ｄは、図７と共に、血糖監視システム１００の実行時前の初期化と較正を実行する本発明に基づいて用いられる方法をより詳細に描いた図である。この初期化／較正ルーチンが図７で描かれており、開始ブロック８００からスタートする。開始ブロック８００から処理ブロック８１０に制御が移る。

処理ブロック８１０―８２５では血糖成分行列Ａ（λ、ｒ）を得るために、また、処理ブロック８３０―８４５ではフィルタ特性行列を得るために本発明で使われる方法が示されている。しかしながら、ここで、図７で示される方法では、あたかも血液成分行列が構成され、次にフィルタ特性行列が構成されるように表現されているが、実際は、これらは平行に実行される独立手続きを示すものである。

上述されたが、異なる構成成分は、典型的には異なるスペクトル特性をもつ。即ち、異なる構成成分は、複数の異なる光波長にわたる光を多かれ少なかれ吸収する。従って、光の透過率が所定の物質に対する波長に対してプロットされると、物質のスペクトル記号と時々呼ばれるパターンが観測される。この記号は、さまざまな光波長に対する物質のスペクトル特性を定義する。

血液成分行列Ａ（λ、ｒ）を形成するために、血液の主成分が個々の成分に分解される。そして、これらの成分のスペクトル特性は波長に対してプロットされる。個々の成分の分離は、成分を実際に生体外で物理的に分離するか、個々の成分が注意深く制御されてさまざまな血液成分の濃度をモニターするための基準を提供する生体内臨床的テストによってなされる。本発明の実施の形態では、血液成分行列を構成するために、８５０nmと１４００nm間で１６個の波長が使われる。従って、血液中の各成分、即ち、主成分に対して測定が行われ、１６個の波長

の各々での吸収値を得る。

スペクトル吸収係数と呼ばれるこれら１６個の値の各々は、血液成分行列Ａ（λ、ｒ）の行を定義するために使われる。同様に、血液成分行列の各列は、特定の血液成分に対応するため、血液成分と同じ数の血液成分の列数がある。従って、もし“ｒ”個の血液成分と“ｎ”個の波長があり、この条件でそれらの成分の光学的特性が決定されるなら、血液成分行列は“ｎ”行“ｒ”列となる。

処理（アクティブ）ブロック８１０で示されているように、物理的に分離できる血液成分の場合、第１の成分（例えば、水）は異なる成分として、ｎ個の波長（即ち、本発明の実施の形態では、１６個の波長）の光が照射されて、これらの受け持ちの波長での水のスペクトル吸収係数が得られる。例えば、較正用のサンプルをこの場合使うことができる。次に、処理ブロック８１５に示されているように、第２の血液成分にｎ個の波長の光が照射されて、この第２の成分（例えば、酸化ヘモグロビン）のスペクトル吸収係数が得られる。これは、主血液成分の各々に対して、“ｒ番目”の血液成分（例えば、水の中のぶどう糖）がｎ個の波長の光が照射されるまで繰り替えされて、最後の主血液成分のスペクトル吸収係数が得られる。

好適な実施の形態では、水と水に溶けたぶどう糖等の特定成分が生体外で測定される一方で、オキシヘモグロビンや還元ヘモグロビン等の他の血液成分は、生体内で正確に測定することが難しいために、生体外で測定される。さらに、生体外測定を行うために典型的に使われる非画像形成システムでは、光源と検出器が普及するはずであることに注目していただきたい。生体内／生体外測定が、概算のために使われ、上述の線形化処理が収束するまで繰り返し処理がこの概算値を用いて行われる。このように、ｒ成分の各々に対してｎ個（例えば、本発明の実施の形態では１６個）の吸収係数が得られる。本発明に係る一つの実施の形態によれば、それぞれ異なる成分であるぶどう糖、水、オキシヘモグロビン、還元ヘモグロビンのスペクトル特性が調べられる。さらに、血液成分行列中の第５の“成分”行が、散乱に影響される血液の吸収係数によって定義される。さらに第６の成分が再び水である、第６の成分行を追加することもできる。この追加の成分

を使って、例えば、肉媒体に大きな物理的圧力をかけている期間の別々の時間に得られる経路長を二重に調べることができる。

当業者にとってよく知られているが、媒体に放射される光の透過率では、媒体での光波の散乱と反射が含まれる。この散乱により、事実上、媒体での経路長が伸びる。散乱による効果のうちの幾つかは、統計的にうまく決定されるので、散乱による吸収効果を、血流中の追加の成分として処理することができる。散乱する“成分”の“吸収”係数を、各成分の濃度がすでにわかっている光学的な媒体を光が透過することによって実験的に決定することができる。

主血液成分の全てが、注目の波長上で８５０nmから１４００nm間の１６個の波長の各々に対して定義されると、血液成分行列が、各血液成分に対して得られたスペクトル吸収係数から得られる。従って、血液成分行列の第１列は、第１の血液成分（例えば、水）の、波長λ１、λ２、…、λｎそれぞれに対する吸収係数を備える。血液成分行列の第２列は、第２の血液成分（例えば、酸化ヘモグロビン）の、波長λ１、λ２、…、λｎそれぞれに対する吸収係数を備える。そして、血液成分行列の最後列は、最後の主血液成分の、選ばれた波長λ１、λ２、…、λｎに対する吸収係数を備える。

処理ブロック８３０―８４５では、図４Ａ－４Ｄと共に、フィルタ特性行列を構成するための本発明に対応して使われる方法を示す。上述したように、フィルタ１２０は、フィルタディスク１２０上の異なる位置での異なる波長に対して異なる割合の放射光を反射・透過率する。このことは、図４Ａ－４Ｃにはっきりと示されている。ここで、図４Ａは、２５６個のディスク回転位置の各々に対する、８５０nmの波長の光の透過率値を示す。図４Ａに示されているように、ディスク１２０が初期開始位置（即ち、Φ＝０）にあるとき、８５０nmの波長の光がフィルタ１２０を通過するときの透過率値は約１０％である。一方、ディスク１２０が回転して、Φ＝３２になるとき、８５０nmの波長の光がフィルタ１２０を通過するときの透過率値は約２５％である。再びディスクの回転位置がΦ＝１２８とΦ＝１６０の間にあるとき、８５０nmの波長の光がフィルタ１２０を通過するときの透過率値は約７５％である。従って、λ＝８５０nmに対する光透過率値は

、図４Ａに示されているように、ディスク１２０の２５６個所の回転位置で全体的に特徴づけられる。

図４Ｂでは、１１５０nmの光の光学的透過率特性をディスク１２０の同じ２５６個所の回転位置について示す。同様に、図４Ｃでは、１３５０nmの光がディスク１２０を通過するときの光学的透過率特性を、ディスク１２０の２５６個所の回転位置に関して示す。本発明の１つの実体的な実施の形態では、フィルタ１２０の光学的透過率特性が、２５６個所の回転位置での、８５０nmと１４００nm間の１６個の各波長に関して示されている。

従って、これらの測定から、フィルタ特性行列を図４Ｄに示すように構成できる。図４Ｄに示されるフィルタ特性行列Ｆ（Φ、λ）は、２５６行１６列である。フィルタ特性行列の各列は、所定の波長に関してディスク１２０での２５６個所の回転位置の各々におけるディスク１２０のスペクトル吸収特性である。

図４Ｄに示されているフィルタ特性行列を構成するために、フィルタ１２０は、第１の回転位置で１６個の各波長の光が照射され、処理ブロック８３０に示されているように、その１６個の各波長に対するスペクトル吸収係数が得られる。スペクトル吸収係数が、処理ブロック８３０で示されているように、第１の回転位置に対して決定されるとすぐに、そのフィルタは第２の回転位置（即ち、Φ＝１）で１６個の選ばれた波長の光が照射され、処理ブロック８３５に示されているように、第２の回転位置に対するスペクトル吸収係数が得られる。この方法は、ディスク１２０での可能な各回転位置に対して実行され、その実行は、処理ブロック８４０に示されているように、ディスクフィルタ１２０での“第m番目”または最後の回転位置（即ち、位置２５６）で１６個の選ばれた波長の光がそのフィルタに照射されるまで続けられ、最後の回転位置に対するスペクトル吸収係数が得られる。１つの好適な実施の形態では、ステップモータが使われるため、回転位置がディスク１２０の各回転で正確である。もちろん、位相ディザが最小化されて２５６中の１個所でのものより小さくなるならば、突極をもち一定の速度で動作するコンピュータディスクモーターを使うことができる。

一旦、スペクトル吸収係数が、ディスク１２０の２５６個所の回転位置全部で、１６個の波長全部に関して得られると、処理ブロック８４５に示されているよ

うに、行の様々な血液成分に対応する係数と列の透過率光の波長を配置することによってフィルタ特性行列が構成される。一旦、フィルタ特性行列と血液成分行列が構成されると、そのシステムは所定の処理に対する必要条件をもつ。

溶媒による効果

幾つかの要素が混ざり光学的媒体の構成要素を形成するとき、ベールランベルトの法則で述べられているように、媒体の光透過率特性と光吸収特性は媒体中の各構成要素の光透過率特性と光吸収特性に関連することは典型的なケースであっても、特定の孤立したケースでは当てはまらないことがわかっている。特に、水に溶かすためにぶどう糖が水と混ぜられるとき、ベールランベルトの法則によれば、ぶどう糖と水の組み合わせによる光学的特性は個々のぶとう糖と水の光学的特性とは相関がない。実際、ぶどう糖が水に溶かされると、そのぶどう糖溶液はぶどう糖の入っていない水よりも、特定の波長に関して低い吸収性（即ち、より高い透過性）をもつことが知られている。

光信号検出と処理によって血糖濃度をモニターする過去のシステムでは、以前は血液の分光学を含む用途では認識されていなかったこの溶媒による効果は、実際の血糖濃度のかなりの不正確さとその検出を原因としていた。従って、本発明からの教唆によれば、溶媒の効果による不正確さと非線形性を補償するために、スペクトル変調が血液成分行列Ａ（λ、ｒ）とフィルタ特性行列Ｆ（Φ、λ）の両方に対してなされる。

具体的には、血液成分行列は、分離した物質としてのぶどう糖よりも、むしろ水に溶けたぶどう糖の吸収係数を備える。スケール因子は約$\log(-\log T_{w,g})-(\log(-\log T_w)$に等しく、このため、水に溶けたぶどう糖の吸収係数が水の吸収係数とは異なる。ここで、$T_{w,g}$は、水に溶けたぶどう糖を含む水の透過率であり、また、T_w、純粋な水の透過率である。

さらに、モニターされる波長（フィルタ特性行例を定義する）は、ぶどう糖／水の混合において予想されるものと違うものが選ばれる。これは、溶媒の効果が血液成分の最大吸収周波数を小さくシフトさせるからである。例えば、別のエージェントとして動作するぶどう糖と水はそれぞれ、１０７０nmと９７５nmの波長に吸収最大値をもつ。しかしながら、溶媒の効果により、ぶどう糖を含む水は約

９６０nmに１つの吸収最大値をもつ。

波長の関数としての純粋な水の吸収特性は、ぶどう糖が溶解した水の吸収特性と異なるため、この吸収特性の違いを、血流中の水に溶解したぶどう糖の吸収係数を測定するために使うことができる。図１１で示されているように、ぶどう糖が溶解した水は、約９６０nm、１１４５nm、１３８０nmにおいて、純粋な水よりかなり低い吸収値をもつ。他方、純粋な水は、約１０６０nmにおいて、ぶどう糖が溶解した水よりかなり低い吸収値をもち、約１０００nm、１１００nm、１２３０nmの波長において、それらの両方が実質的に同じ吸収値をもつことが観測されている。ここで、図１１の影付けされた領域での曲線の値が溶媒の効果に依存するため、通常の分光学上の応用では期待されないことに注意すべきである。純粋な水とぶどう糖を含む水間の差値は、ピーク波長（即ち、９６０、１０６０、１１４５等）において、ぶどう糖濃度の関数として変わる。純粋な水と、ぶどう糖を含む水の両方に対して実質的に基準線と吸収性が同じである波長を用いることで、水に溶解したぶどう糖の吸収係数を決定するためのスケーリング因子を決めることができる。従って、本発明によれば、溶媒の効果を認識して、血糖値をより正確に測定でき、また、もし１０６０nmの波長（即ち、最小）を使って、９６０nmと１１４５nmの波長（即ち、最大）における差値を広げるならば、感度をより上げることができる。

光学的周波数応答行列の線形化の方法

図６Ａ－６Ｃは、図８と共に、透過率ベクトルＴ（λ）中の値を線形化する本発明に基づき使われる方法を描いた図である。図６Ａで示されているように、特定の波長（異なる経路長Ｐ１，Ｐ２等を代表する各曲線）での放射光の透過率が、吸収係数と、放射光が通過する光学的媒体の濃度間の積に対してプロットされている。従って、図６Ａの曲線は、媒体の所定の経路長で透過する光の量と媒体内の所定の要素の濃度間の関係を示す。合計で８本の曲線が図６Ａのグラフに示されており、各曲線は媒体を通過する光の異なる波長（例えば、Ｐ１，Ｐ２，…、Ｐ８）を示す。

当業者にはよく知られているが、指１３０等の光学的媒体を通過する幾つかの放射光は、実質的に散乱せずに媒体をすぐに透過するので、放射光の一部によっ

て観察される経路長は、指の厚みとほぼ同じである。しかしながら、他のケースでは、放射光は媒体内で散乱するので、放射光のその一部によって観察される有効経路長は光学的媒体の厚みより実質的に長い。指１３０等の光学的媒体で観察される平均経路長が典型的には指１３０の厚みより３倍から５倍長いことがわかっている。どの所定の経路長でも、媒体に含まれる要素の濃度と媒体の光学的特性間の関係が同じであることに帰着することを確実にするために、指１３０等の光学的媒体を通る放射光の幾つかの経路長間に線形の関係が存在することは重要である。もし線形の関係がさまざまな経路長に対して存在しないならば、１組の線形方程式を得ることができず、また、行列方程式から得られる解は正確ではない。

図６Ａに示されているように、光学的媒体を通る放射光の幾つかの経路長間には線形の関係が存在しない。むしろ、図６Ａで描かれている８本の曲線の各々は、光学的媒体での透過％と、媒体の吸収係数と媒体内の物質の濃度との積との間に対数の関係を示す。この非線形性のために、代表的な平均スペクトルは得られない（即ち、実質的に経路長依存しないスペクトルである）。例えば、２倍長い経路の信号を１０００倍減衰させると、平均としてのその合計は取るに足らぬものとなる。

もし、媒体の特性が（例えば、図６Ａで描かれた曲線が完全な指数関数的であれば）ベールランベルトの法則を正確に保持するようなものであれば、単純なアルゴリズムを使って、１組の線形方程式に対する透過率ベクトルＴ（λ）を減らすことができる。しかしながら、レイリーの散乱と指１３０に含まれる多数の構成要素のために、指を通過する放射光の強度は、ベールランベルトの法則を厳密に適用した場合とは関係がない。このことは、図６Ａの曲線６０１で示されており、透過率と、吸収、濃度、経路長間の積との間の事実上の非指数関数的関係を表す。曲線６０１と理想化された指数関数曲線１との間の差は、図６Ａの影付けされた領域で示される。

図６Ａに示されているような、透過％と、吸収、濃度、経路間の積との間の関係をもっと線形の関係に変形するために、複数の実透過率ベクトルに３次曲線が当てはめられ、図６Ａに描かれている指数間数的曲線にそれらを適応させる。こ

のことは、透過率の対数をとることに近い。即ち、３次のフィッティング（あてはめ）方程式が使われて、曲線６０１を、例えば、指数関数的曲線１に適応させる。従って、この３次のフィッティングは、これ以後“近対数”と呼ぶことにする。選ばれた領域で、対数曲線に似ている、即ち、対数曲線に接近させるために、３次方程式が定義される。透過率ベクトルＴ（λ）内の値の間の関係は、典型的には対数に近いので、この近対数（即ち、３次の）方程式が対数の代わりに使われ、透過率ベクトルＴ（λ）内の値をより正確に線形化する。もちろん、４次またはそれ以上の次数の方程式が使われ、透過率ベクトルＴ（λ）内の値をより正確に線形化することもできることを理解していただきたい。本発明に係る１つの好都合な実施の形態では、大人の指の透過率に対する近対数方程式を実験的に決定した結果、

$$OD = -2.8088 * T^3 + 4.7801 * T^2 - 3.4215 * T + 1.1289$$

となり、代表的には$T=0$からＴ＝１までの範囲で適用できる。上記の近対数方程式の係数に対する正確な値は適用対象ごとに変わるため、多くのテストサンプルによる経験的方程式を使って所定の適用対象に対する方程式を正確に定義することができる。

一旦、上述の透過率に近対数を用いると、透過率の近対数と、吸収係数と光学的媒体内の構成要素の濃度の積との間の関係は、実質的に指数関数的である。従って、結果のベクトル値の対数をとることで、図６Ｂで描かれた各曲線上の値の間に線形の関係があることがわかる。図６Ｂに示された、透過率の近対数と、吸収係数と濃度の積との間の関係が線形であっても、異なる経路長に対応する線の傾きは、多かれ少なかれ経路長（Ｐ１，Ｐ２，．．．，Ｐ８）に依存する。従って、異なる関係が、透過率の近対数と、吸収係数と媒体の経路長に依存する濃度の積との間に存在する。従って、経路長は、実質的に同一の結果に帰着しない。即ち、経路長不変の１組の線形方程式はまだ構成されていない。経路長の偶発的違い（即ち、変換されたＴ（λ）行列内の値の非線形性）による誤差を回避するために、補正された透過率と、吸収係数と濃度の積の両方に対して第２の対数（これ以後、第２対数と呼ぶ）をとる。ここで、具体的な用途で必要とされる近対数のフィッティングを対数の代わりに使うことで、ほとんど線形な値を得ること

ができることを理解すべきである。

図６Ｃには、第２対数をとることによる効果が描かれている。図６Ｃに示されているように、異なる経路長を代表する各線は平行であるため、これらの各線は、透過率の二重（ダブル）対数に対する関係と同等である、吸収係数と濃度の積の対数に対する関係をもつ。即ち、結果の線形化された光学的周波数応答行列Ｄ（λ）内の値は全て線形の関係にあるため、図６Ｃに示されている各曲線から、１組の線形方程式を得ることができる。最後に、経路長に関連する全情報は、図６Ｃの曲線を回転させることによって取り除かれるため、曲線はＸ軸（不図示）に平行である。

光学的周波数応答行列を線形化する方法が、図８のフローチャートに簡潔に示されている。図８に示されているように、開始ブロック９００から処理ブロック９０５に制御が移り、ここで、実行時前に実験的に決められた定（固定）係数を用いて、線形化処理が始まる。患者から十分なデータが集められるとすぐに、最小の透過率の分散が得られることを調べるために（指１３０の圧迫（加圧）動作に依存する）、この方法の制御は、処理ブロック９１０に移り、ここで、光学的周波数応答行列に対する近対数の３次曲線のフィッティングが行われる。従って、透過率ベクトルＴ（λ）内の各値は次の３次方程式：

$$OD = -2.8088 * T^3 + 4.7801 * T^2 - 3.4215 * T + 1.1289$$

の“Ｔ”に代入され、新しい指数行列を構成する。

光学的周波数応答行列に対して近対数をとるとすぐに、処理ブロック９２０に示されているように変換されたベクトル値に対して第１の対数をとる。第１の対数の処理結果、図６Ｂに示されている互いに関連する値をもつ行列が得られる。

光学的周波数応答行列に対して第２対数をとると、処理ブロック９３０で示されるように、図６Ｃに示された関係になる。即ち、図６Ｂの値を定義する行列内の各値に対して対数をとり、１組の線形の値を得る。

処理ブロック９４０で示されているように、線形化された値に対して最小二乗法による解析を行い、行列で定義された線（図６Ｃ参照）が最大限平行であるかどうかを調べる。即ち、線の傾きが計算されて、計算された傾き間の差の二乗の総和によって、それらの線が平行であるかどうかを判定する。曲線フィッティン

グ方程式の係数を変える処理を含む繰り返し処理が行われ、線は最大限平行であるかどうか、即ち、実行可能なぶどう糖の測定を行うために少なくとも十分に平行であるかどうかを判定する。

従って、決定ブロック９５０で示されているように、線が平行かどうかを判定するテストが行われる。もし線が平行でないなら、制御は処理ブロック９５５に移り、ここで、３次のフィッティング方程式の係数値が調整される。一つの実施の形態では、調整ルーチンを連続的に繰り返す（即ち、ブロック９５０からブロック９５５に入る各タイミングで）間に、例えば、追加された定数から始まるある係数値が、一定の増加割合で増やされるか、または減らされる。制御は次に処理ブロック９１０に戻り、修正された３次のフィッティング方程式をそのベクトルの値に適用する。その処理は繰り返され、新たな線の平行性が示される。もし線がより平行であるなら、同じ係数がさらに同じ増加割合かまたはより小さな増加割合で同じ方向に調整される。これは、線がこれ以上平行にならなくなるまで続けられる。もし線が調整しても平行にならないと判断されると、同じ係数が逆方向に調整される（即ち、もし調整された係数を始めに増加したなら、次には減らされる）。これは、係数を継続して調整しているとき線の平行性の変化が比較的小さくなったと観測されるまで繰り返される。次の係数（例えば、第１次の項の係数）を同じ手順で調整する。この処理が各係数に対して繰り返されたなら、決定ブロック９５０では、線形化されたベクトルによって定義される線の平行性がぶどう糖の測定を実行するには十分であるかどうかを調べる。

好適な実施の形態では、図６Ｃの測定された線の平行性に基づいて、ぶどう糖であることの確実性の指標を与える。この確実性は、例えば、ディスプレイのスクリーン（図１２）にぶどう糖の測定値とともに表示される。もし、決定ブロック９５０で測定が実行可能でないと判断されると、エラー信号が、例えば、警告光によって生成し、新たな一連の測定を行ってベクトル内の非実行可能な値と置き換える。

処理ブロック９６０で示されているように、光学強ベクトルが線形化されるとすぐに、線形化された光学的周波数応答行列Ｄ（λ）が構成される。制御は次に終了ブロック９７０に移る。

全体の信号の流れ

図９は、光信号処理によって血糖濃度を測定する本発明に係る技術に基づいて用いられたデータの流れ全体を示す絵画的な図である。図９に示されているように、光源１１０は光１１５を出力し、その光はレンズ１１７とフィルタ１２０を通過して、フィルタ処理された放射光１２５が得られる。

ブロック１００５に示されているように、信号強度行列１０００はフィルタ特性行列１０１０の逆行列と乗算される。図９に示されているように、フィルタ特性行列１０１０は、図４Ａ－４Ｄと図７を参照して上述されたフィルタ１２０を分析することによって得られる。フィルタ特性行列１０１０の逆変換が信号強度ベクトル１０００と乗算されて、光学的周波数応答行列、即ち、透過ベクトル１０１５を得る。光学的周波数応答行列１０１５は次に、図６Ａ－６Ｂと図８を参照して上述されたように、線形化され、線形化された信号強度行列、即ち、線形化された光密度ベクトル１０２０を得る。

表１０２５で示される水、ぶどう糖、酸化ヘモグロビン、散乱のスペクトル特性が使われ、血液成分行列１０３０を構成する。血液成分行列１０３０の逆行列を使うことで、ブロック１０４０で示される逆血液成分行列を得ることができる。逆血液成分行列は信号強度行列１０２０と乗算され、血液濃度と経路長ベクトル１０４５の積を得る。

ブロック１０５０に示されるように、ぶどう糖濃度と経路長の積を示すベクトル１０４５の要素と、水濃度と経路長の積を示すベクトル１０４５の間の比がとられる。この比は、血糖に等しい、水中のぶどう糖濃度に帰着し、ぶどう糖濃度を示すデータ値として出力される。

光学フィルタの製造方法

図１０は、光学フィルタ１２０を製造する本発明に基づいて使われる一般的方法を描いた図である。ここで、はじめに、このような光学フィルタを構築するために使われる従来の方法では、円状の物体をレイアウトし、次に、基板が均一の速度で回転しているときに円状基板の表面上のコーティングの厚みを選択的に増やしていたことに注意すべきである。

フィルタ１５００が回転中に螺旋構造を形成して厚みを増やすコーティング層

１５０２、１５０４、１５０６等を有するフィルタ１５００が図１３に示されている。もちろん、図１に示されたコーティング厚が説明を容易にするために誇張されていることが理解されるべきである。この光学的コーティング方法は、実質的に円状の基板の全周囲で実行されるので、コーティングされた基板が回転するとき、光学的コーティングの厚みは回転中に増え、最後の１回転で急に最も厚いコーティングから最も薄いコーティングに戻る。

しかしながら、この光学コーティング方法では高い精密性が必要とされるため、非常に高価となる。さらに、大量生産のために１シート上に複数のディスクをレイアウトすることができないので、これらのフィルタの製造は典型的には１枚ずつなされる。

本発明に係る製造方法によれば、平らな基板１１００に、厚みを増す光学的コーティングがなされて、くさび形のコーティング層１１１０が形成される。もちろん、本発明を明確に説明するために光学的コーティング１１１０の厚みが誇張されており、実際の用途では、光学層１１１０の厚みは約１，６６マイクロメータから約３．３３マイクロメータに変わり、約２．３５マイクロメータの平均厚となる。これらの厚みはおおよその値であり、その層の材料の屈折率によって変わる。

この方法によって、最小数の光学的コーティング層を堆積させることができる。１つの好適な実施の形態では、所望の分解能を得るにはたった１７枚の層が必要である。一つの実施の形態では、高い（２．２０）屈折率と低い（１．４８）屈折率を交互にもつ層がその基板上に堆積される。本発明に係る製造方法によって、他のもっと費用のかかる手順に比べて、より不完全なフィルタが得られるが、その不完全さは上述の信号処理に適合するものである。例えば、従来のフィルタは、典型的には一回に一周波帯をパスさせる一方で、好適な実施の形態のフィルタは複数の帯域をパスさせる。これは、本発明に係る信号処理によって説明がつく。

光学層１１１０が基板１１１０に適応されると、円柱部１１２０が、基板１１１０とともに光学層１１１０によって形成されたくさび形スラブから切り取られる。円柱形の開口が円柱部１１２０の中心に形成され、フィルタ１２０を形成す

る。引き続いて、黄銅ストリップ１２２等の光学的に不透明なストリップが光学フィルタディスク１２０の一部に形成される。

上述の説明は、本発明の基本的な一面の理解を容易にするようになされている。しかしながら、この方法では、はじめに実際に基板をカットして軸付きのディスクを作る処理があることを理解していただきたい。これ以後、ディスクがまだ正方形であるかのように、光学コーティングがそのディスクに適用されるので、余分なものは真空タンク内でディスクを支持する台座上に落ちる。このように、図１０で示されているディスク１２０の表面上にくさび形が形成される。

１つの好都合な実施の形態でのフィルタ１２０の製造仕様を以下に示す。

サイズ：２０㎜幅ｘ２０㎜波長スパン、線形多層コーティング

基板：　中央に７．５㎜の軸穴をもつ、２５㎜のＯＤガラスディスク

波長：　７００－１４００㎚

１／２ＢＷ：　５０－２００㎚、帯域は反復可能

ブロッキング：なし

環境：　凝結する湿度に耐える、０－７０ｃ

20nmの帯域境界を識別するために、通過帯域境界が作られる。

その通過帯域は、４００cm^{-1}の間隔のウインドー、即ち、１７－１８の周期の狭いウインドー内で反復可能である。通過帯域の中心での透過率は１００％である。そして、通過帯域間の領域では約１００％反射する。

そのウインドー外の遮断の必要条件は、重大ではない。ＲＧ６６０，ＲＧ７００等の吸収物質、即ち、帯域境界物質や半導体や、７１００cm^{-1}以下のガラスで見つかったＯ－Ｈ帯域によって、それは限定される。

２００cm^{-1}近辺の波番号の帯域を１つかそれ以上の帯域境界で分解する能力だけがコストを制限する。本システムはフィルタディスクを１年に１０００から１００００個製造するコストを慎重に取り扱う。

本発明の実施の形態の特徴

好適には、フィルタは、８０００cm^{-1}－１１０００cm^{-1}、即ち、約９１０cm^{-1}－１２５０㎚より狭いウインドーをもたない。その帯域幅は２００cm^{-1}より広く好都合であり、その帯域境界は２００cm^{-1}より狭く好都合である。主帯域の最大

透過率は、約８０％で好都合である。そして、最小透過率は、約２０％未満で好都合である。他の帯域は各ユニットで反復可能であるべきである。しかしながら、もしそうでないなら、較正用ＲＯＭをＤＳＰに対応して使い、個々のフィルタの初期較正を行う。

機械的な限界とその特性

線形フィルタは、最低９ｍｍ、最大４５ｍｍの半径で中心をもつ開口で、１ｍｍから３ｍｍの直径のクリア（ｃｌｅａｒ）開口をもち、０．１２から０．４０の開口数を備え、その中心回りを４８００ＲＰＭ未満の回転で好都合である。回転するフィルタの環状領域を光が通過するため、波長が線形に配置されていても、波長の正弦波・スキャンが起こる。

動的平衡を保ち、揺乱を小さくするために、線形フィルタは環状基板上に配置される。その中心は光学的には使われないので、標準直径の軸を入れる穴が好適である。本発明に係るハードウエアのほとんどが、0.50000 –0.000, +0.0005"か、7.5 –0.0 +0.1mm のいずれか一方の直径を用いる。小さいフィルタでは、例えば、コーティングされていない面に接続する２０ｍｍの直径が考えられる。フィルタの台（mount）はスポークをもたない、即ち、別の光経路中で構造的に干渉しない。

ガラス上のコーティングの初期の光学－機械的アラインメントは、０．５ｍｍ以上では重要ではないため、電子的に達成できる。その端や中心に配置されたアラインメントにマークをつけることが望まれる。

データ処理の全シーケンス

次に、検出器１４０で検出されたデータ信号を処理するために使われる一連の工程の概要を説明する。上述したように、信号処理のシーケンスは、患者の血糖値を正確に計測するためには非常に重要である。適切なシーケンスを使っていない従来のシステムでは、多くの信号処理とその分析が無駄となっていた。

計器システム

光源と指の透過特性から信号の生成が始まる。ぶどう糖センサが透過率光を受信することから始まり、所望のパラメータのみが左に残されるまでその信号に基づく逆処理（逆演算）を実行する。その逆処理は数学的な分析関数の逆関数では

なく、数値的に等価であることに注意されたい。各処理は、信号とノイズをコンボルビング（たたみ込み）、言い換えれば、混合することなしに、データを再構成する特定の変換処理である。その信号の情報量は、どの段階においても減される、即ち、改悪されるべきではない。多くの分光装置ではこの基準を落としている。従って、本システム設計では、信号処理を悪化させない明瞭な目的をもち、適切な秩序をもたせることによってこの分野ではユニークであることを意図している。

1．変換器の信号のテスト

信号とノイズを分類：モデル境界と相関のある同期信号は、決定論的（同じ自己相関特性のある）と確率論的（ガウシアン以外の自己相関特性がないランダムに加えられたノイズ）である。

具体的には、新たに受けとった各スペクトルは、分類器（クラシファイヤ）が新たなノイズ分布、即ち、１５個の非ゼロの波長の相関行列の中で大きな変化（統計的テストによって検出される）を検出するまで、データ行列ブロックに追加される。変化が起こると、それは、指１３０が新たな位置に移ったか、または、新たな指が挿入されたか、あるいは、新たな患者が光経路中にいることを示す。もし、ブロック行列代数学が使われると、この変化のときに、本システムは古いブロックに加えることをやめ、新しいブロックの生成を開始して、少なくとも１５サンプルの期間、データセットに対して統計的テストを実行する。

もし、再帰的方法が使われると、分類器がサンプルの変化を検出したとき、ノイズが、設定された統計的限界まで増大する、即ち、ブロックが最小数のサンプル（代表的には、分解された波長数１５または１６に等しい）を受け取るまで、再帰時定数（サンプル数）は短くされる。

ぶどう糖センサーとコンピュータによって表示された答えの各々は、（可変長の）一ブロック、即ち、再帰的プロセスの時定数によって設定された長さのブロックの結果である。患者が指の位置や指や患者自身を変えるときはいつでも、本システムはその変化を観察し、ぶどう糖濃度を含むパラメータについての新たな計算を開始する。従って、患者と医者は、特性が変化して本装置が新しいデータを生成するときを知ることで、読み取った情報に信頼をもつことができる。同時

に、患者へのこのフィードバックは、必要な分析期間中患者がじっとしていることを促す。現在のＳＮ比と、患者がじっとしていると期待される期間を考慮すると、分析時間は３―３０秒のオーダであるべきである。それが連続的なモニターとして使われる場合は、より長い安定期間を利用でき、典型的にはその平均は３０―１８０秒のオーダになる。

２．電気的ノイズの除去

第１の線形処理を実行して、電気的ノイズを除去する：　即ち、線形干渉・平均ランダムノイズを引く。

決定論的ノイズが適合され、それが分解しにくい周期的な形態と位相をもつために、引き算することができる。先験情報のモデル信号が第１の近似値となり、処理開始時に適応フィルタ、即ち、再帰的フィルタにロードされ、そして、インパルス性ノイズ、即ち、過渡的ノイズから信号を推定するために使われる。これはローパスフィルタの一般的構成であるが、心拍ベクトル（例えば、１平均脈拍区間での心臓収縮期の形状、重拍期の形状、弛緩期の形状のベクトルである心拍血量記録（圧力、堆積に等しい）波形）中の全波形の平均をとる特性をもつ。

検出器１４０では、周囲光、６０Ｈｚ、１２０Ｈｚ等の電源ラインノイズ、静電場、磁場、電磁波が、患者の指を通してくる信号の光子に加えられる。これらのノイズは、非線形の段階になる前にフィルタ処理されるか、差し引かれるか、ゼロに平均化される。

全ての線形の関係が取り除かれると、非線型の関係だけが残る。次の処理は、非線形変換である。次に、線形処理が再び実行される。最後の工程では、あるパラメータの線形出力がなされる。そして、それに先行する工程では一連の線形化処理を行い、次に干渉とノイズから信号を見つけるために線形処理を行う。

業界標準では光源搬送波変調を用いて、６０，１２０Ｈｚ（米国以外では５０，１００）を除去し、その搬送波回りで狭帯域のフィルタ処理を行う。そのような周波数フィルタは位相ノイズを取り除かない。位相が一致した最も合うモデルを直接差し引くことにより、周囲の干渉を取り除くことができる。

３．線形解を求める

線形化、対数変換：本処理の目的は、所望の信号だけが残されるまで、一連の

加算されたノイズや乗算されたノイズや歪ませるノイズから所望の信号を直交（統計的独立化、規格化、非相関化）させることである。

もし、その信号が線形でなければ、その信号は、その逆関数に対して複数の値を取ることがある。ここでは、どんな処理、即ち、どんなプロセスでも解を識別することができない。

４．線形代数

線形データを行列代数演算する：　線形関係と、固定の信号分布とノイズ分布の仮定が全て満足された後で、標準分光学的行列の代数学的な解が使われる。

５．生理学的信号をテスト

エラー検出を行う：　振幅、周波数境界を調べ、これらを先験の干渉と関連づけて、信号／ノイズの分類を続ける。

６．フィードバック

分類、線形化、生理学的ノイズにフィードバックさせる：　線形干渉を差し引き、ランダムノイズを平均化する。

７．フィードフォワード

臨床アルゴリズムを適用し、推定パラメータを生成する。

８．臨床限界のテスト、警報

指１３０を光経路中で定義する。大きく散乱吸光（典型的には、約３０ｄｂ損失／１０ｍｍが観測される）する水が主成分であるかどうかテストし、脈拍をチェックし、前の記録と関連づけて患者と患者の指の特性を認識する。“健康な指でない”やそれと同様なものを表示するが、先験物質を用いて較正を行うことができるので処理を止めない。もし、普通でない相関や信号があると、テストとユーザに信頼を与えるために、増加する数の予備パラメータを表示する。

９．Ｉ／Ｏ、コマンド、臨床データ、ディスプレイ、記録

ここでは、入力キー、入力データ、出力フォーマットに関して説明する。ぶどう糖と、その他のパラメータと現在に至る記録が入力される。また、他の実施の形態では、診断、推定、処方箋毎の指示等を入力する必要がある。糖尿病性合併症対照実験（ＤＣＣＴ）からの教唆等の糖尿病食を管理するために必要とされる全臨床データが結局プログラムに組み込まれる。このデータがパーソナルコンピ

ュータ内にプログラムされることにより、センサー用コンピュータを最小にすることができる。

本発明に係る好適な実施の形態についてこれまで説明してきたが、本発明のさまざまな変更と変形は、本発明の精神から離れることはないことを当業者は理解できるであろう。例えば、本発明の原理と方法が使われて、わずかな分子を血流中から検出することができる（例えば、麻薬テスト等）。さらに、十分正確な１つの近対数方程式を使って、光学的周波数応答行列を線形化することができる。従って、本発明の範囲は、添付の請求項の範囲によってのみ限定される。

【図１】

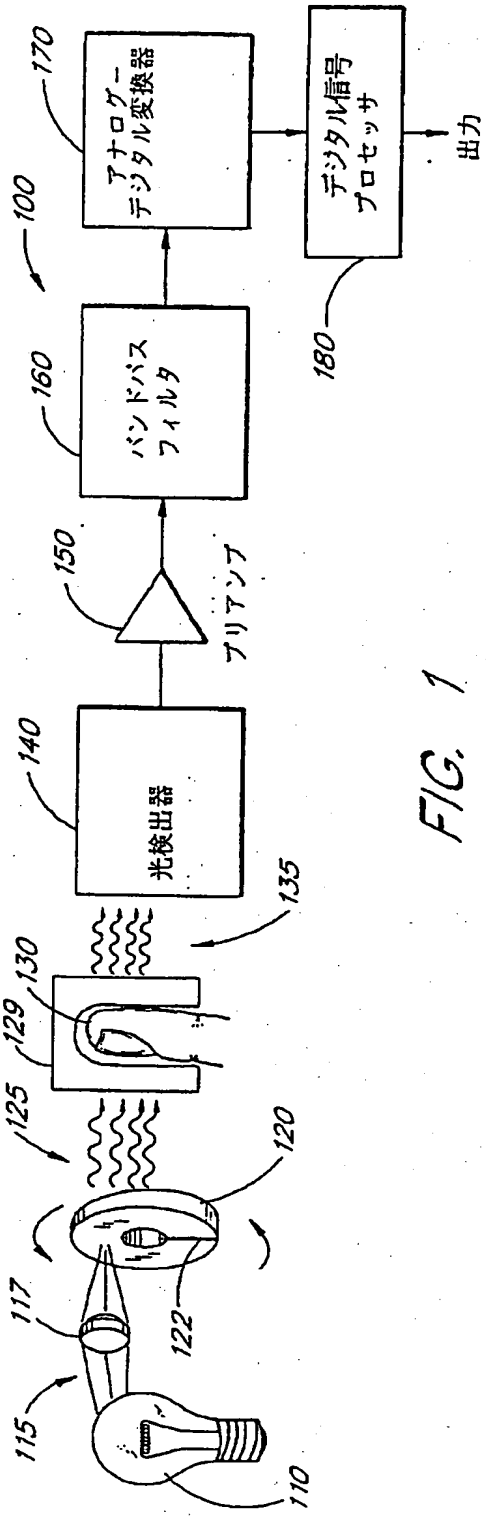

100
110
115
117
120
122
125
129
130
135
140
光検出器
150
プリアンプ
160
バンドパス
フィルタ
170
アナログ－
デジタル変換器
180
デジタル信号
プロセッサ
出力

FIG. 1

【図２】

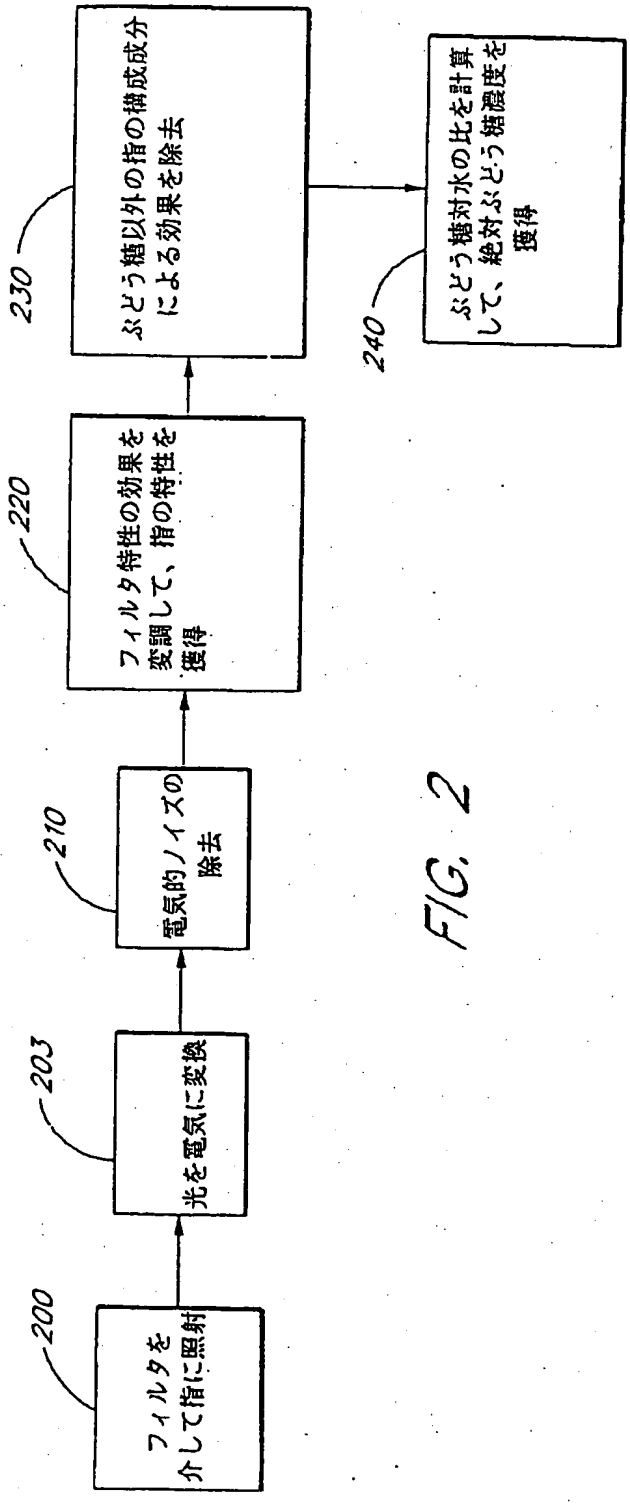

フィルタを介して指に照射
200
光を電気に変換
203
電気的ノイズの除去
210
フィルタ特性の効果を変調して、指の特性を獲得
220
ぶどう糖以外の指の構成成分による効果を除去
230
ぶどう糖対水の比を計算して、絶対ぶどう糖濃度を獲得
240

FIG. 2

【図３】

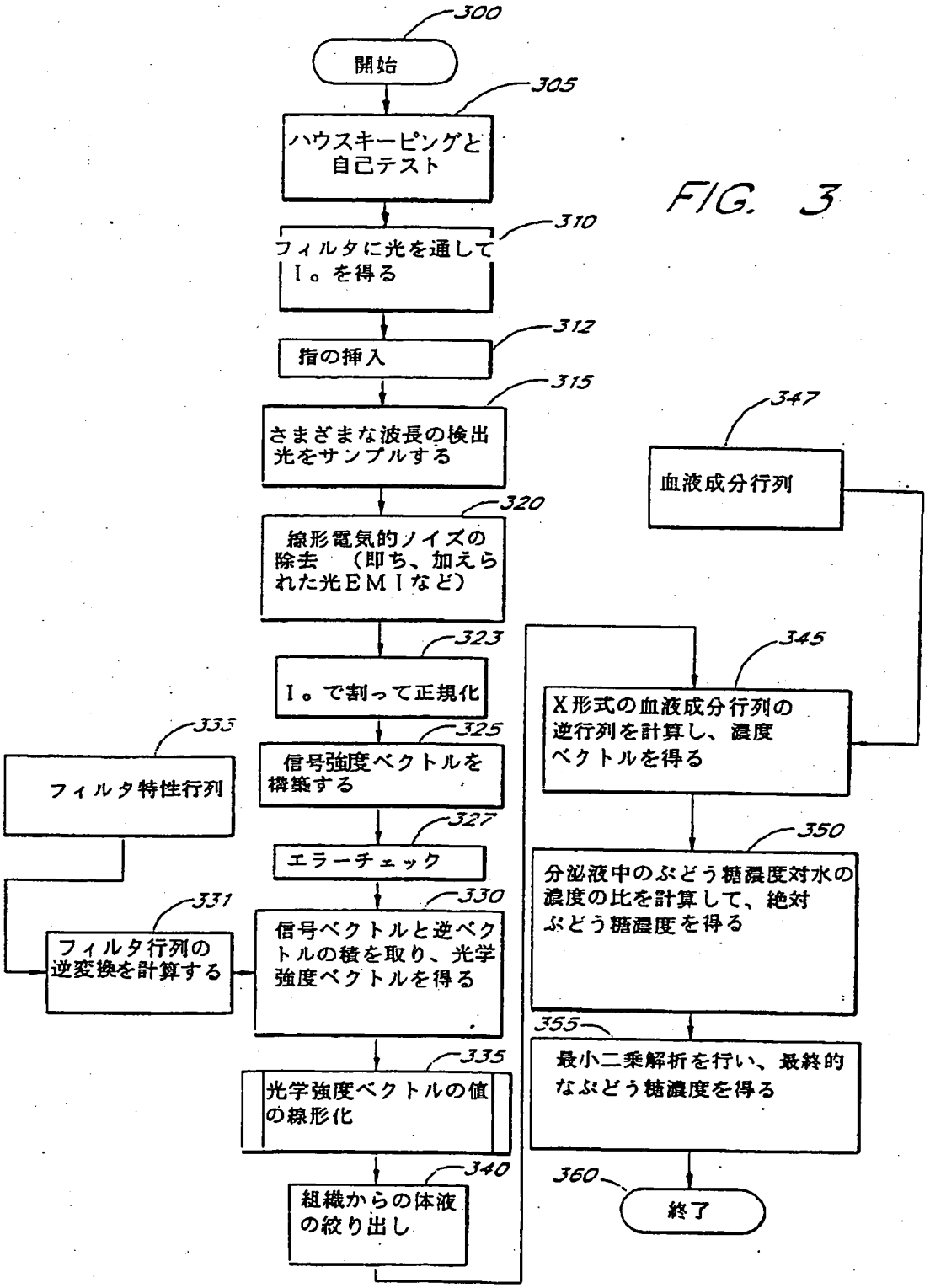

300
開始
305
ハウスキーピングと自己テスト
310
フィルタに光を通してＩ。を得る
312
指の挿入
315
さまざまな波長の検出光をサンプルする
320
線形電気的ノイズの除去（即ち、加えられた光ＥＭＩなど）
323
Ｉ。で割って正規化
325
信号強度ベクトルを構築する
327
エラーチェック
330
信号ベクトルと逆ベクトルの積を取り、光学強度ベクトルを得る
331
フィルタ行列の逆変換を計算する
335
フィルタ特性行列
335
光学強度ベクトルの値の線形化
340
組織からの体液の絞り出し
347
血液成分行列
345
Ｘ形式の血液成分行列の逆行列を計算し、濃度ベクトルを得る
350
分泌液中のぶどう糖濃度対水の濃度の比を計算して、絶対ぶどう糖濃度を得る
355
最小二乗解析を行い、最終的なぶどう糖濃度を得る
360
終了

FIG. 3

【図４】

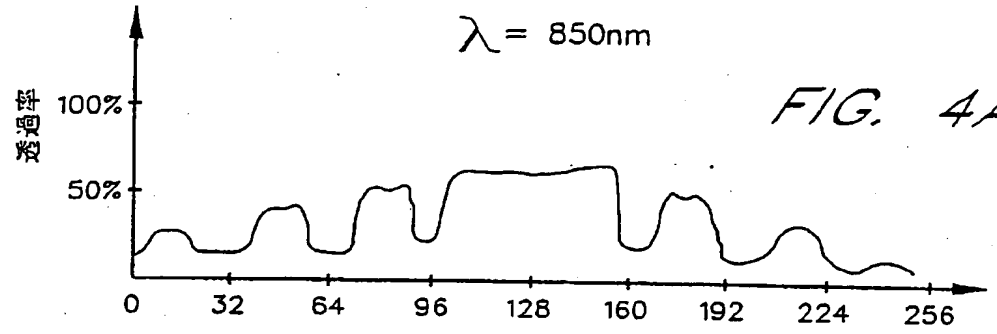


FIG. 4A

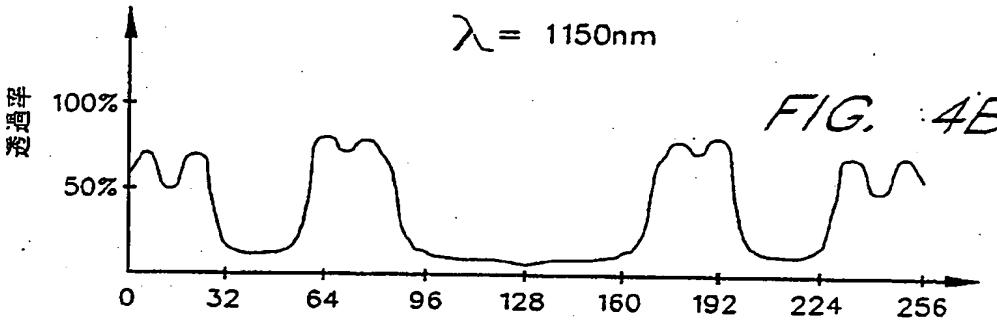


FIG. 4B

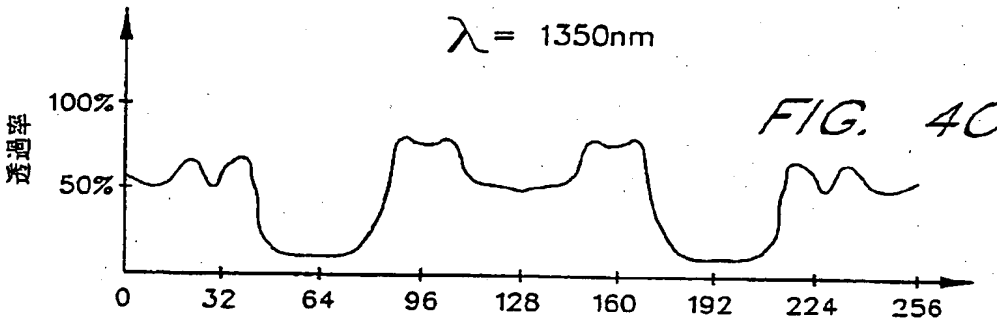


FIG. 4C

$$\begin{bmatrix} f_{\rho_1\lambda_1} & f_{\rho_1\lambda_2} & \cdots & f_{\rho_1\lambda_n} \\ f_{\rho_2\lambda_1} & f_{\rho_2\lambda_2} & & \\ \vdots & & \ddots & \\ f_{\rho_m\lambda_1} & \cdots & & f_{\rho_m\lambda_n} \end{bmatrix}$$

FIG. 4D

【図5】

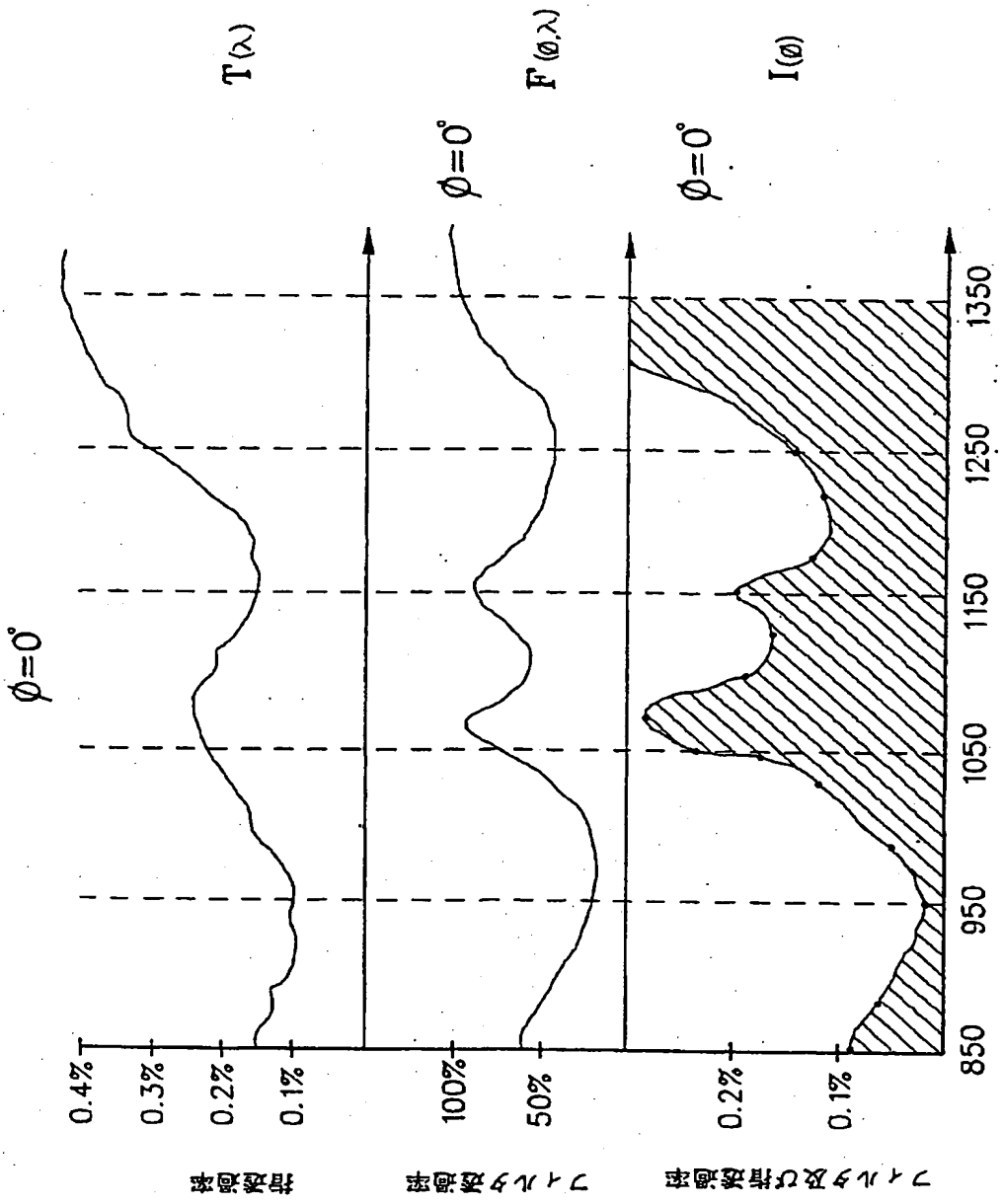

T(λ)
F(ϕ,λ)
I(ϕ)
ϕ=0°
ϕ=0°
ϕ=0°
0.4%
0.3%
0.2%
0.1%
100%
50%
0.2%
0.1%
850
950
1050
1150
1250
1350
指透過率
フィルタ透過率
フィルタ及び指透過率

FIG. 5

【図６】

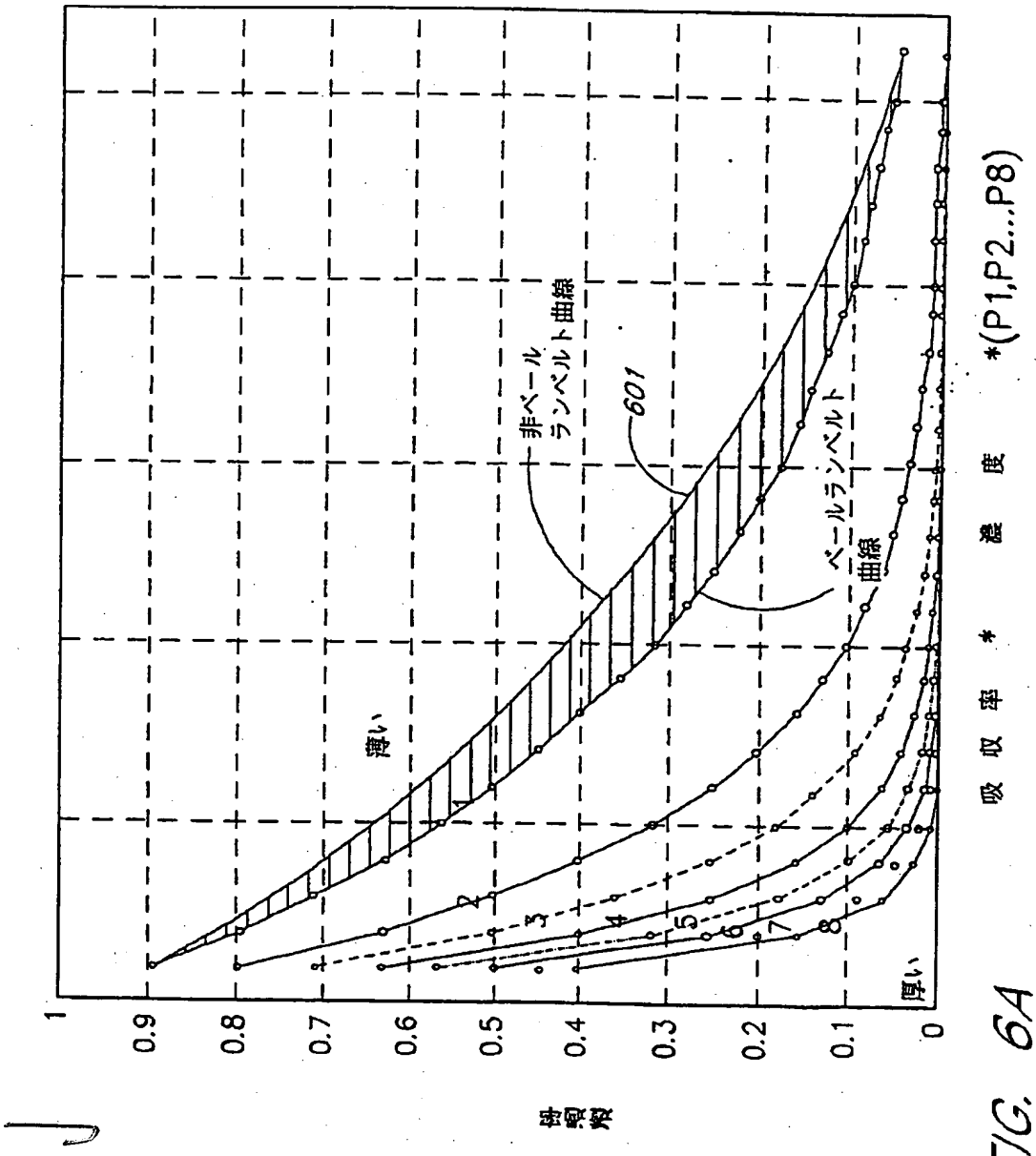

非ベール
ランベルト曲線
601
ベールランベルト
曲線
薄い
厚い
1
0.9
0.8
0.7
0.6
0.5
0.4
0.3
0.2
0.1
0
吸収率
吸収率 * 濃度 *(P1,P2...P8)

FIG. 6A

【図６】

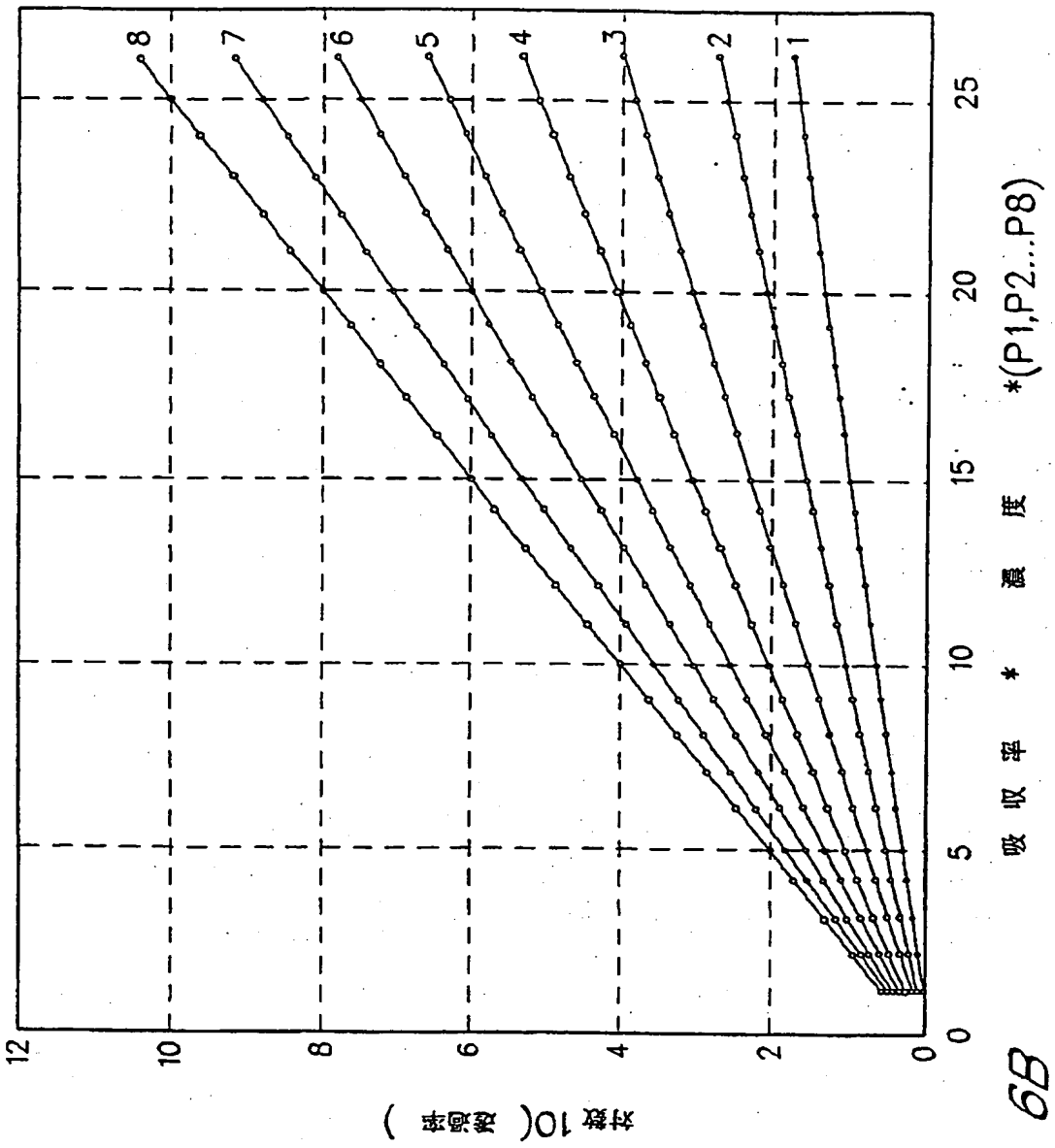


FIG. 6B

【図６】

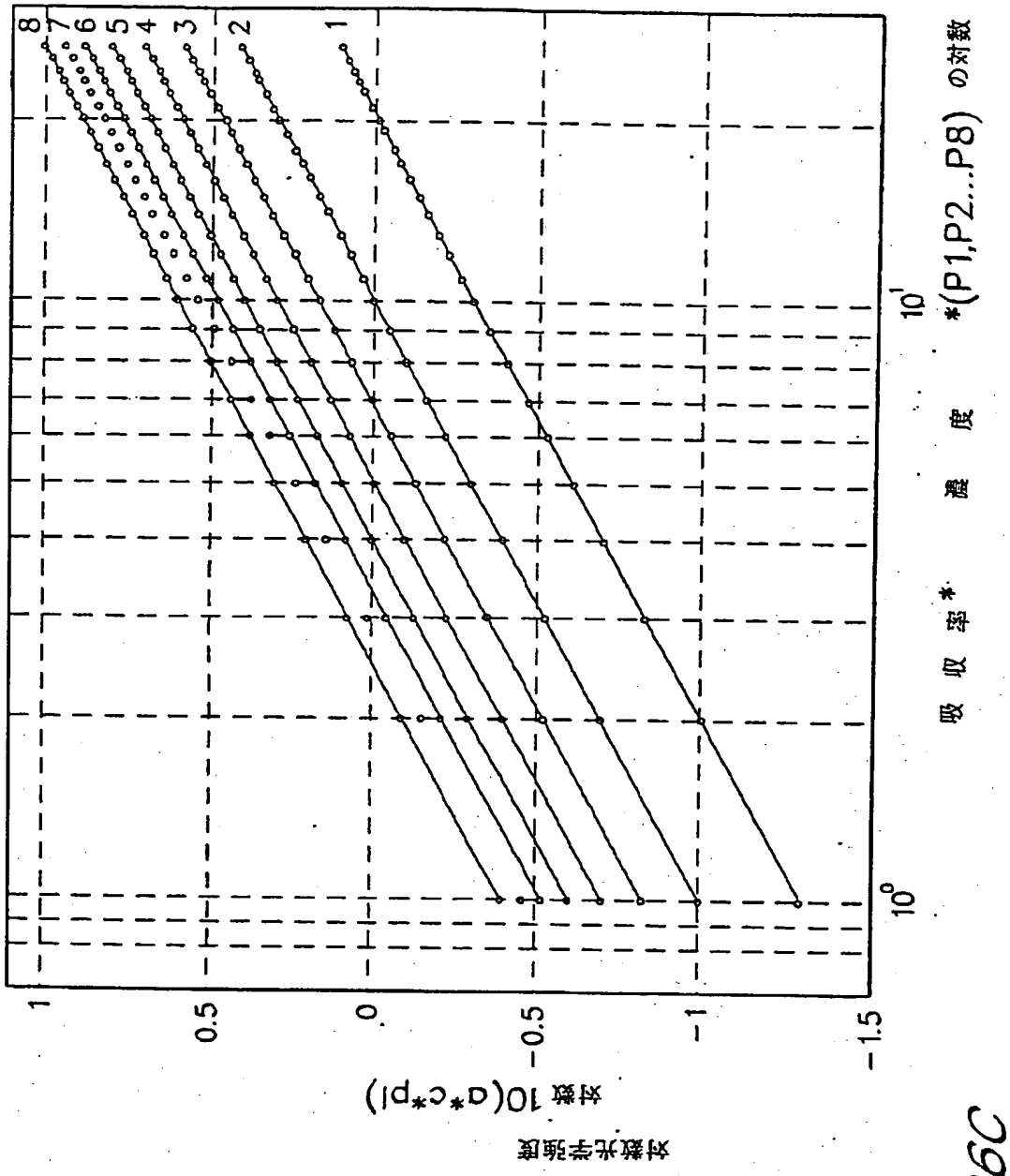

8
7
6
5
4
3
2
1
1
0.5
0
−0.5
−1
−1.5
対数光学強度
対数 10(a*c*pl)
10^0
10^1
吸収率* 強度 *(P1,P2...P8) の対数

FIG6C

【図７】

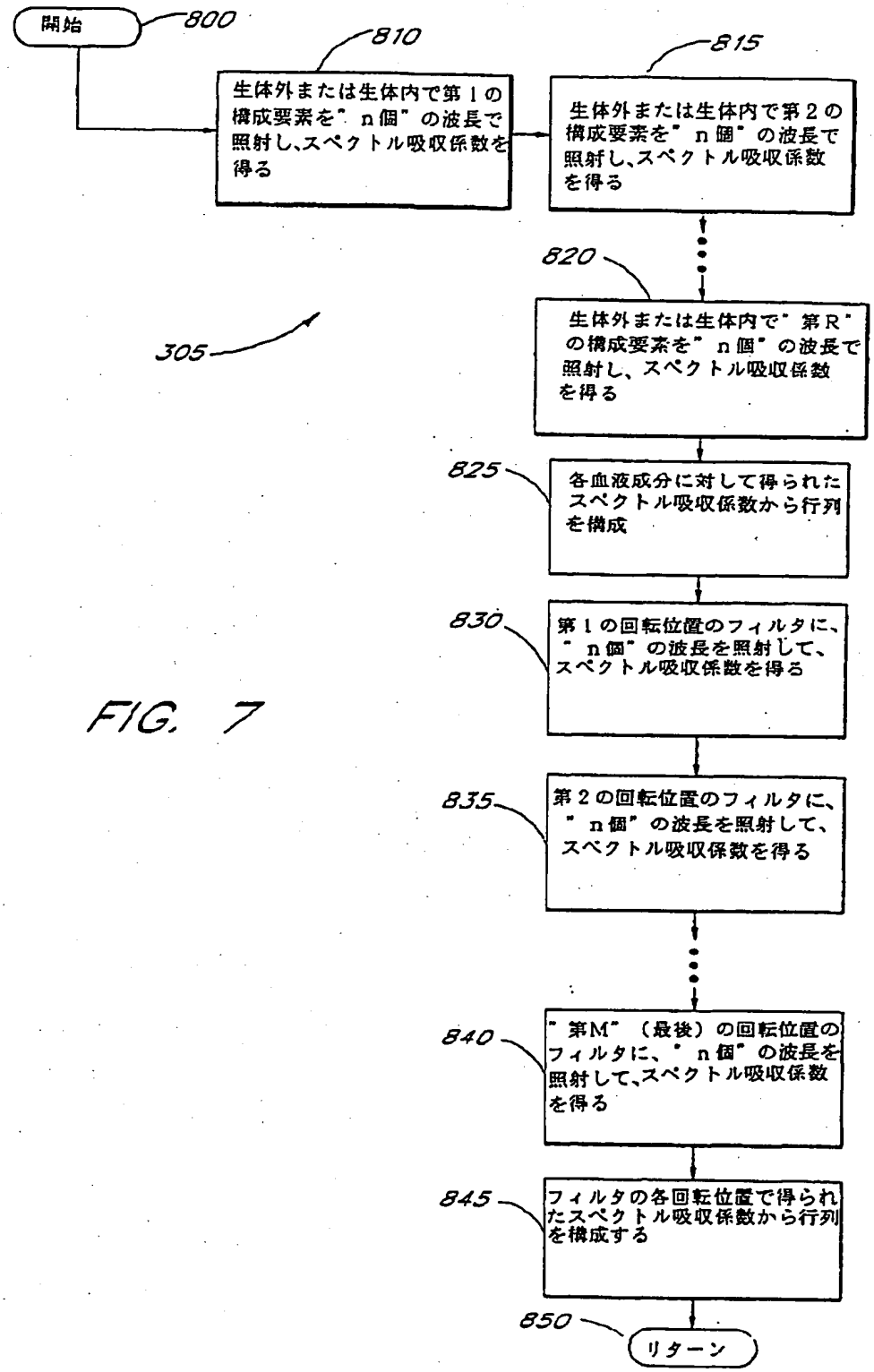

開始
800
810
生体外または生体内で第１の構成要素を" ｎ個" の波長で照射し、スペクトル吸収係数を得る
815
生体外または生体内で第２の構成要素を" ｎ個" の波長で照射し、スペクトル吸収係数を得る
820
生体外または生体内で" 第Ｒ" の構成要素を" ｎ個" の波長で照射し、スペクトル吸収係数を得る
305
825
各血液成分に対して得られたスペクトル吸収係数から行列を構成
830
第１の回転位置のフィルタに、" ｎ個" の波長を照射して、スペクトル吸収係数を得る
835
第２の回転位置のフィルタに、" ｎ個" の波長を照射して、スペクトル吸収係数を得る
840
" 第Ｍ" （最後）の回転位置のフィルタに、" ｎ個" の波長を照射して、スペクトル吸収係数を得る
845
フィルタの各回転位置で得られたスペクトル吸収係数から行列を構成する
850
リターン

FIG. 7

【図８】

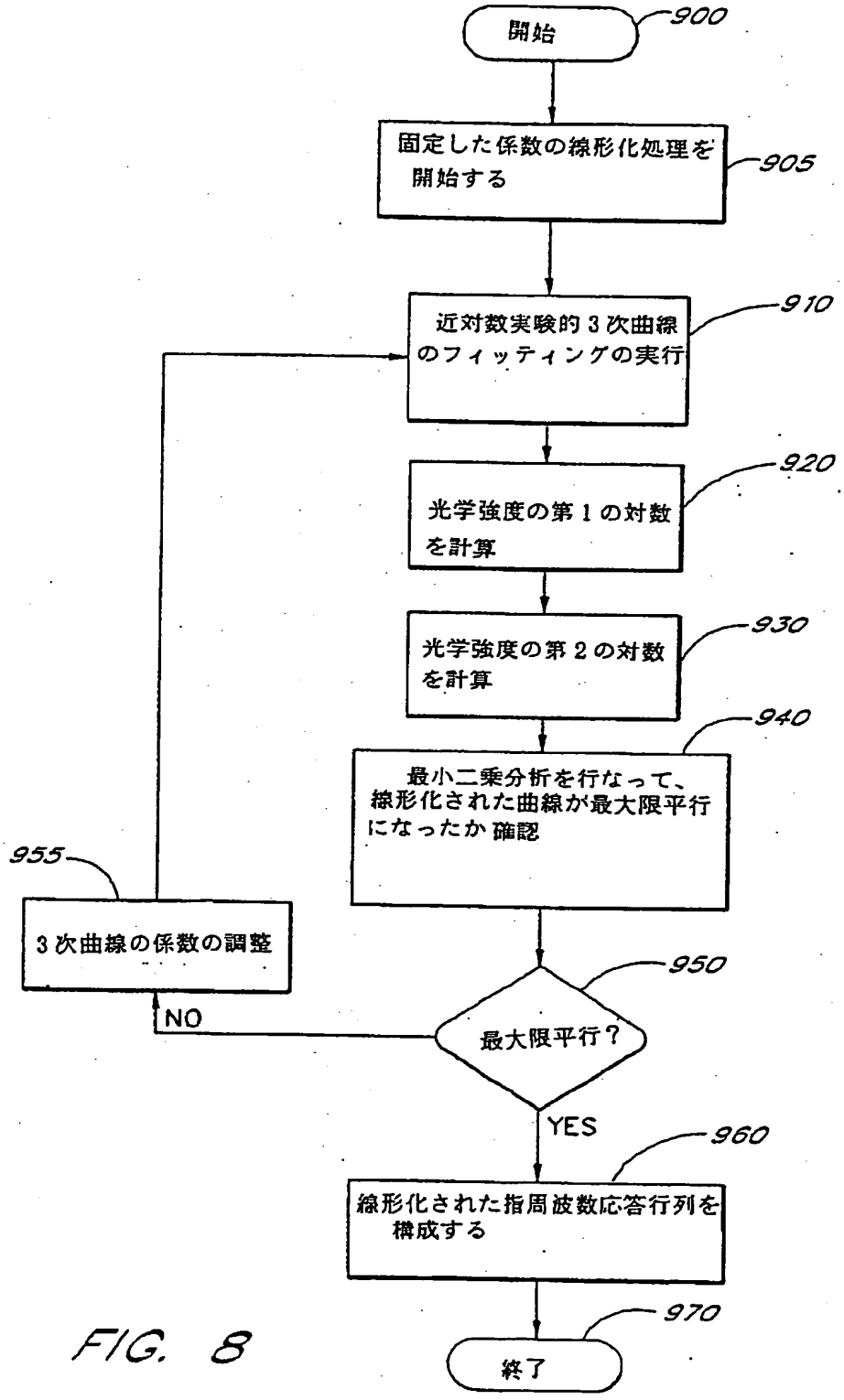

開始
900
固定した係数の線形化処理を開始する
905
近対数実験的３次曲線のフィッティングの実行
910
光学強度の第１の対数を計算
920
光学強度の第２の対数を計算
930
最小二乗分析を行なって、線形化された曲線が最大限平行になったか確認
940
３次曲線の係数の調整
955
NO
最大限平行？
950
YES
線形化された指周波数応答行列を構成する
960
終了
970

FIG. 8

【図9】

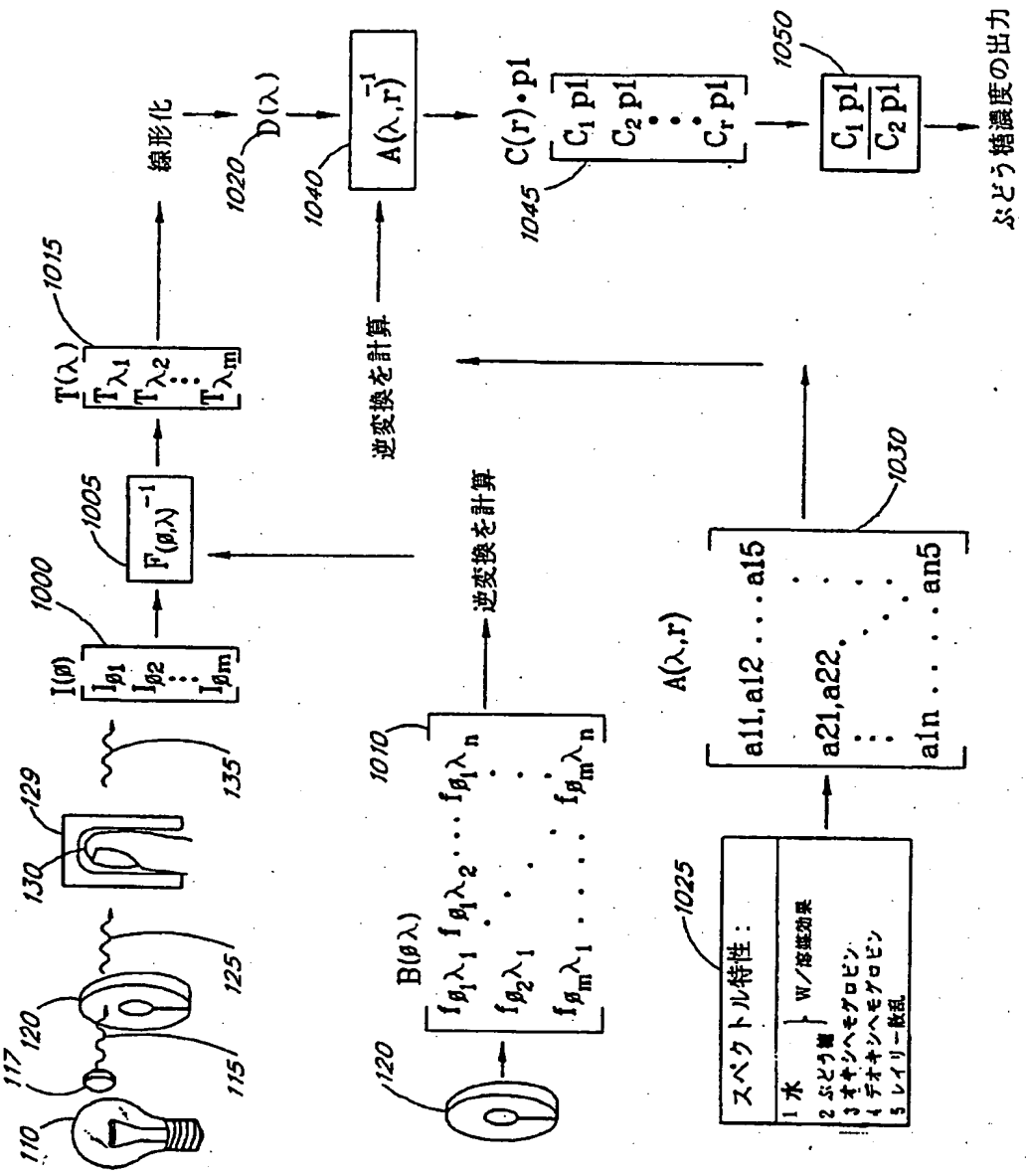

110
117
120
115
125
130
129
135
120
I(β)
1000
F(β,λ)⁻¹
1005
T(λ)
1015
線形化
D(λ)
1020
逆変換を計算
B(β,λ)
1010
逆変換を計算
A(λ,r)⁻¹
1040
C(r)・p1
1045
A(λ,r)
1030
スペクトル特性：
1 水
2 ぶどう糖
3 オキシヘモグロビン
4 デオキシヘモグロビン
5 レイリー散乱
W/波長効果
1025
1050
ぶどう糖濃度の出力

FIG 9

【図１０】

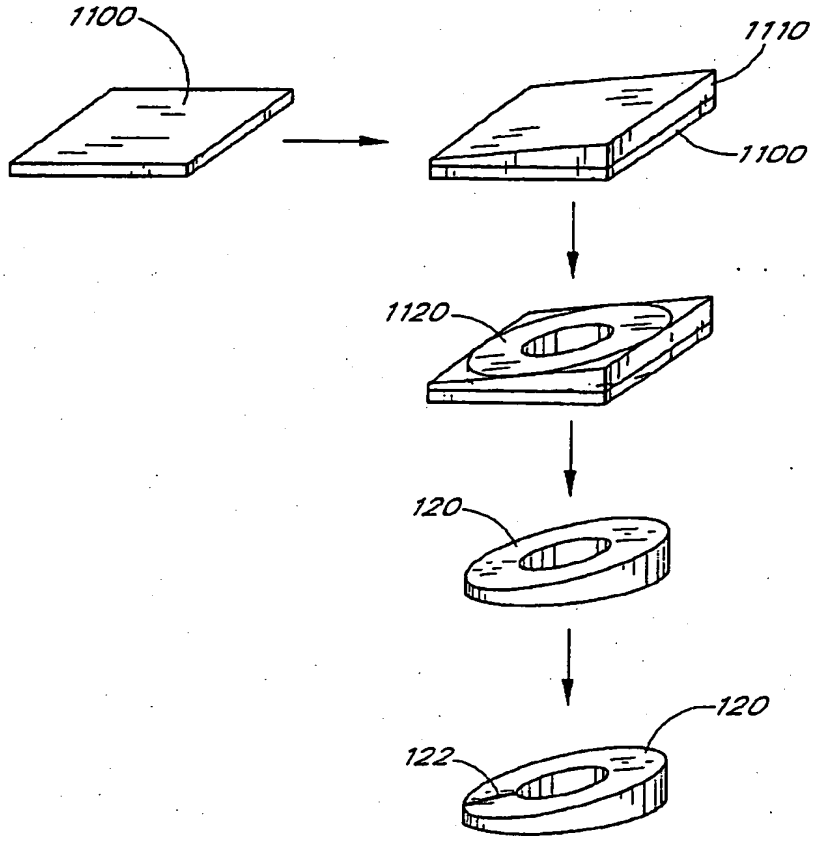


FIG. 10

【図１１】

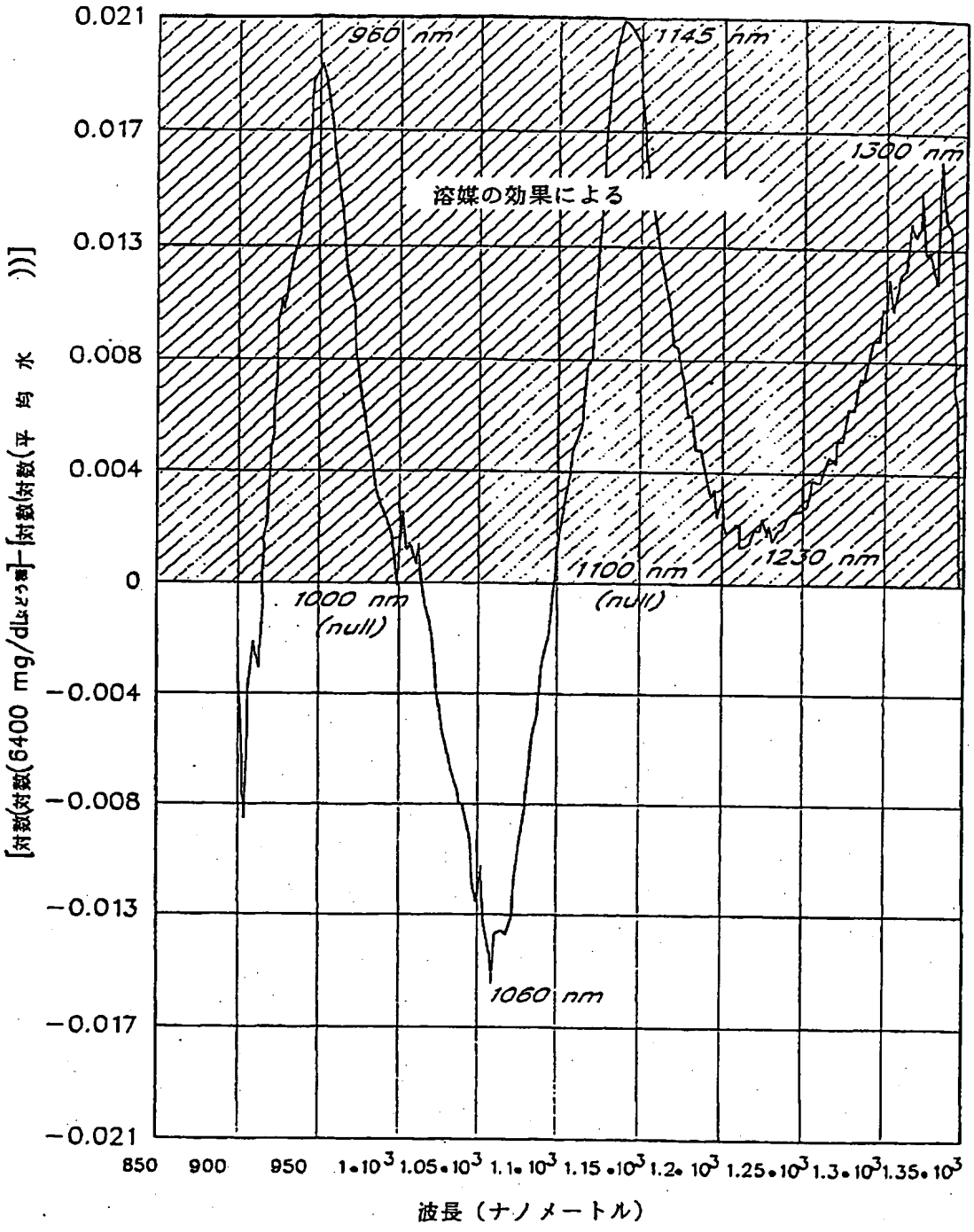

0.021
0.017
0.013
0.008
0.004
0
−0.004
−0.008
−0.013
−0.017
−0.021
960 nm
1145 nm
1300 nm
溶媒の効果による
1000 nm
(null)
1100 nm
(null)
1230 nm
1060 nm
850
900
950
1・10^3
1.05・10^3
1.1・10^3
1.15・10^3
1.2・10^3
1.25・10^3
1.3・10^3
1.35・10^3
波長（ナノメートル）
[対数(対数(6400 mg/dLのとき)−[対数(対数(平均水)))]

FIG. 11

【図１２】

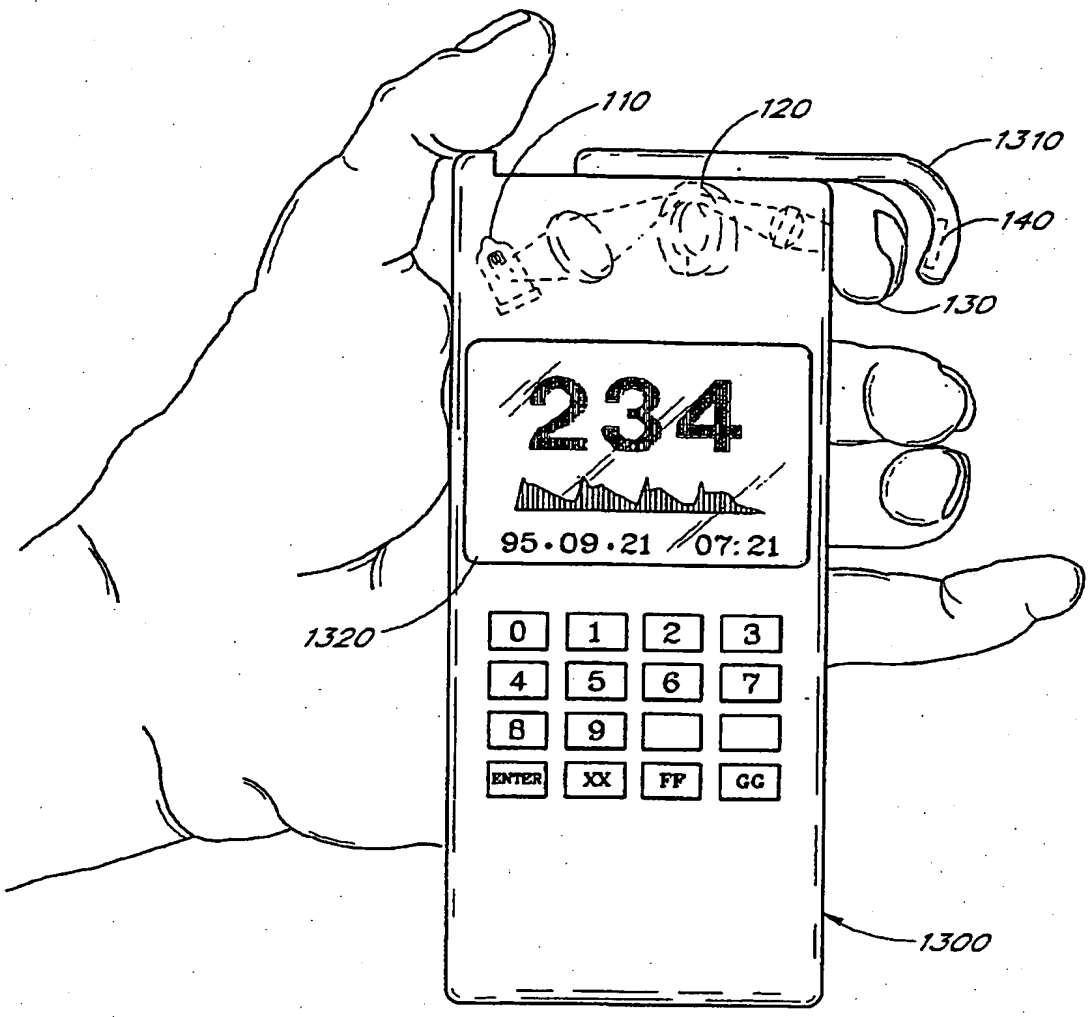

110
120
1310
140
130
234
95・09・21 07:21
1320
0
1
2
3
4
5
6
7
8
9
ENTER
XX
FF
GG
1300

FIG. 12

【図１３】

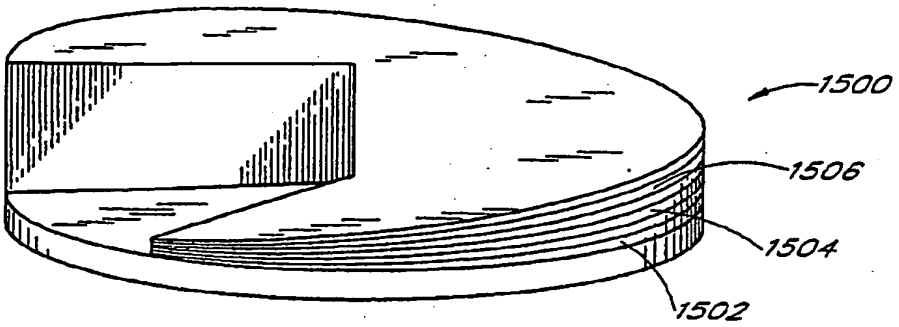


FIG. 13

（従来技術）

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inte rnal Application No
PCT/US 96/08506

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 6 G01N21/31 A61B5/00 G02B26/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 6 G01N G02B

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP,A,0 631 137 (STARK) 28 December 1994 see page 3, line 29 - line 57 see page 6, line 6 - line 11 see page 6, line 27 - line 39 see page 7, line 13 - line 29 see page 8, line 14 - line 18 see page 8, line 42 - line 58	1,5,11, 13,18,19
Y	see figures 2,4,7 ---	17,20-22
X	US,A,4 927 264 (SHIGA) 22 May 1990 see column 1, line 6 - line 10 see column 3, line 35 - line 56	7-10
Y	see column 4, line 37 - line 44 see column 5, line 65 - column 6, line 19 see column 6, line 37 - line 43 see column 7, line 36 - line 61	17,20-22
A	see figures 4,5 --- -/--	1-5

[X] Further documents are listed in the continuation of box C. [X] Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
5 September 1996	25.09.96

Name and mailing address of the ISA	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+ 31-70) 340-3016	Thomas, R.M.

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inte nal Application No
PCT/US 96/08506

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US,A,5 111 817 (CLARK) 12 May 1992 see column 1, paragraph 1 see column 10, line 25 - line 30 see column 10, line 49 - line 56 see column 11, line 25 - line 28 see column 12, line 27 - line 29 see column 13, line 49 - line 61 see column 14, line 1 - line 13 see column 14, line 64 - column 15, line 13 see column 17, line 6 - line 26 see figure 2	1,5,7-11
A	WO,A,90 07905 (FUTREX) 26 July 1990 see abstract see page 10, line 5 - line 16 see page 11, line 16 - page 12, line 21 see page 13, line 7 - line 14 see page 16, line 8 - line 17 see page 17, line 12 - line 22 see figures 2A,2B	1-12,14, 17,20,21
A	EP,A,0 444 934 (HEWLETT-PACKARD) 4 September 1991 see column 5, line 4 - line 19 see column 5, line 41 - line 47 see figures 6,7	7-10,17
A	US,A,3 740 144 (WALKER) 19 June 1973 see abstract see column 5, line 24 - line 35 see figures 6,7	23

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Int ernal Application No
PCT/US 96/08506

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
EP-A-0631137	28-12-94	NONE		
US-A-4927264	22-05-90	NONE		
US-A-5111817	12-05-92	US-A-	5423322	13-06-95
WO-A-9007905	26-07-90	US-A-	5028787	02-07-91
		AU-B-	5042190	13-08-90
		CA-A-	2045599	20-07-90
		EP-A-	0456716	21-11-91
		JP-A-	2191434	27-07-90
		US-A-	5086229	04-02-92
		US-A-	5068536	26-11-91
		US-A-	5204532	20-04-93
		US-A-	5218207	08-06-93
		US-A-	5365066	15-11-94
EP-A-0444934	04-09-91	US-A-	5152296	06-10-92
		JP-A-	5220118	31-08-93
US-A-3740144	19-06-73	NONE		